

I. Eine (S)-Prolin-ähnliche Aminosäure als
chiraler Hilfsstoff für intramolekulare
enantio-differenzierende Aldol-Reaktionen

II. Enantiomeren-Differenzierung im Verlauf
achiraler Chromatographie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

WEN-LIANG TSAI
aus Kaohsiung, Taiwan

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

1986
Zürich ~~1985~~

Zentralstelle der Studentenschaft

- I. Eine (S)-Prolin-ähnliche Aminosäure als chiraler Hilfsstoff für intramolekulare enantio-differenzierende Aldol-Reaktionen
- II. Enantiomeren-Differenzierung im Verlauf achiraler Chromatographie

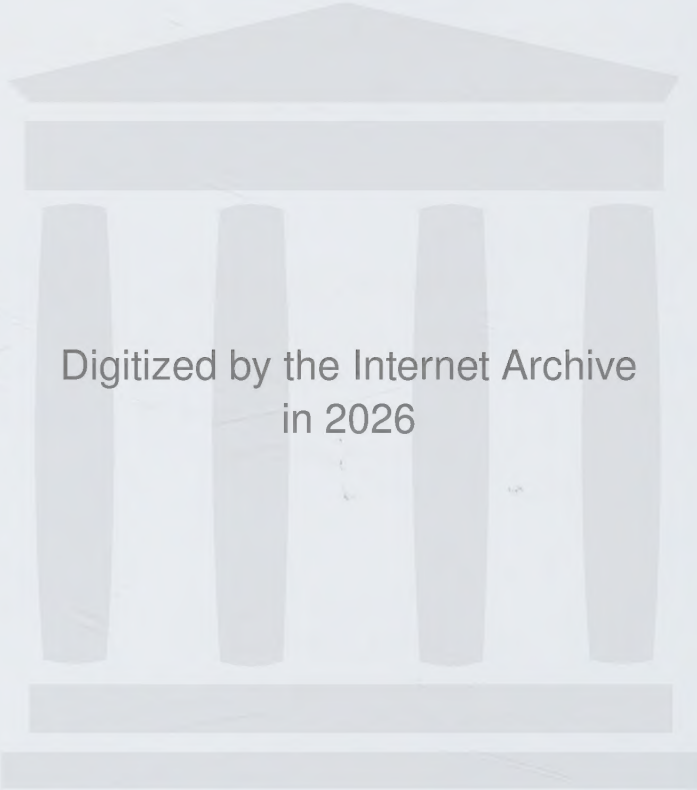
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
WEN-LIANG TSAI
aus Kaohsiung, Taiwan

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

Zürich 1985
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0009

Meinen Eltern, Geschwistern und meiner Familie

Herrn Prof. Dr. A. S. Dreiding

danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen und die Freiheit, in der ich
die Arbeiten zu dieser Dissertation ausführen durfte.

Herrn Dr. Kurt Hermann danke ich für sein stetes Interesse und für hilfreiche Diskussionen.

Herrn dipl.-chem. Manuel Koller danke ich für das sorgfältige Durchlesen des Manuskriptes.

Meinen Kollegen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dreiding danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft. Allen Angestellten und Mitarbeitern des organisch-chemischen Institutes, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben, möchte ich für ihre kooperative Einstellung und die angenehme Zusammenarbeit danken.

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	1
TEIL I	3
A: EINLEITUNG	3
B: BISHERIGE KENNTNISSE	9
1. Entwicklung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol- Reaktion	9
1.1. Einfluss der Struktur von chiralen Hilfsstoffen und der Reaktionsbedingungen auf die Enantio-differenzierung	11
1.2. Bisherige Vorstellungen zum Mechanismus der intramolekula- ren Aldol-Reaktion	13
1.2.1. Nicht enantio-differenzierende Übergangszustände	13
1.2.2. Enantio-differenzierende Übergangszustände	15
1.2.2.1. Erster Vorschlag	16
1.2.2.2. Zweiter Vorschlag	19
1.3. Synthetische Anwendung der bicyclischen Endione <u>5</u> und <u>7</u>	21
2. Weitere mit unserer Arbeit verwandte Themen	24
2.1. Bildung von Keto-enaminen	24
2.2. Geschwindigkeit und Reversibilität der Carbinolamin-Bildung	25
2.3. Die Löslichkeit der Aminosäuren	26
2.4. Micellen und inverse Micellen	26

C: PROBLEMSTELLUNG	29
D: EIGENE ARBEITEN	31
1. (S)-Prolin-ähnliche Aminosäuren	31
1.1. Herstellung und Löslichkeit von (S)-Prolin-ähnlichen Amino- säuren	31
1.1.1. Derivatisierung von trans-4-Hydroxyprolin mit Säure- anhydriden	32
1.1.2. (2S,4R)-4[2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]-2-pyrrolidin- carbonsäure (SEMP) (<u>34</u>)	32
1.1.2.1. Amphiphile Eigenschaften von SEMP	33
2. Untersuchung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion	34
2.1. Die Reaktion von <u>3</u> zu <u>4</u> zu <u>5</u>	34
2.2. Lösungsmittel-Effekt bei der Reaktion von <u>6</u> zu <u>7</u>	35
3. Verfolgung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol- Reaktion mittels ¹³ C-NMR-Spektroskopie	37
3.1. Allgemeines	37
3.2. Der Reaktionsverlauf von <u>3</u> zu <u>4</u>	38
3.3. Der Reaktionsverlauf von <u>4</u> zu <u>5</u>	44
3.4. Der Reaktionsverlauf von <u>6</u> zu <u>7</u>	47
4. Reaktion des Triketons <u>3</u> bzw. <u>6</u> mit (R)-Cystein	49
E: EXPERIMENTELLER TEIL	53

1. Allgemeine Bemerkungen	53
1.1. Chromatographische Methoden	53
1.1.1. Präparative Niederdruck-Flüssigchromatographie (LOBAR-Chrom.)	53
1.1.2. Präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie (präp. HPLC)	54
1.1.3. Analytische Gaschromatographie	54
1.2. Spektroskopische Daten	54
1.2.1. Ultraviolettpektren (UV)	54
1.2.2. Infrarotspektren (IR)	54
1.2.3. ^1H -Kernresonanzspektren (^1H -NMR)	55
1.2.4. ^{13}C -Kernresonanzspektren (^{13}C -NMR)	55
1.3. Optische Drehung	55
1.3.1. Einwaagen	56
1.4. Sonstige Angaben	56
1.5. Serviceleistungen	56
2. Herstellung von (2S,4R)-4-[2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]- -2-pyrrolidincarbonsäure (SEMP) (<u>34</u>)	57
2.1. (2S,4R)-1-Benzylloxycarbonyl-4-[2-(trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]- -2-pyrrolidincarbonsäure-benzylester (<u>33</u>)	57
2.2. (2S,4R)-4-[2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]-2-pyrrolidin- carbonsäure (SEMP) (<u>34</u>)	58
2.3. Direkte Herstellung von <u>33</u> aus Hydroxyprolin (<u>56</u>)	59
3. Herstellung anderer Derivate von Hydroxyprolin (<u>56</u>)	60
3.1. (2S,4R)-4-Acetoxy-2-pyrrolidincarbonsäure (<u>28</u>)	60

3.2. (2S,4R)-4-n-Heptanoyloxy-2-pyrrolidincarbonsäure (<u>29</u>)	60
3.3. (2S,4R)-4-Benzoyloxy-2-pyrrolidincarbonsäure (<u>30</u>)	61
4. Allgemeine Vorschrift für die enantio-differenzierende Aldolcyclisierung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion (<u>3</u>)	62
5. Allgemeine Vorschrift für die enantio-differenzierende Aldolcyclisierung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexandion (<u>6</u>)	63
6. Verfolgung der Reaktion von <u>3</u> , <u>4</u> , <u>5</u> , <u>6</u> , <u>12</u> bzw. <u>7</u> in Gegenwart von SEMP (<u>34</u>) mittels NMR-Spektroskopien	64
6.1. Allgemeines	64
6.2. ¹³ C-Signale der reinen Verbindungen <u>34</u> , <u>3</u> , <u>4</u> und <u>5</u>	65
6.3. ¹³ C-NMR-Reaktionsverfolgung von <u>3</u> , <u>4</u> bzw. <u>5</u> bei 50,4 MHz	66
6.3.1. Triketon <u>3</u> mit SEMP (<u>34</u>)	66
6.3.2. Ketol <u>4</u> mit SEMP (<u>34</u>)	67
6.3.3. Endion <u>5</u> mit SEMP (<u>34</u>)	67
6.4. ¹³ C-NMR-Reaktionsverfolgung von <u>3</u> zu <u>4</u> bei 100,8 MHz	68
6.5. Reaktionsverfolgung von <u>6</u> , <u>12</u> bzw. <u>7</u>	69
6.5.1. ¹³ C-Signale der reinen Verbindungen <u>6</u> , <u>12</u> und <u>7</u>	69
6.5.2. Reaktionsverfolgung mittels ¹³ C-NMR-Spektroskopie	69
6.5.2.1. Triketon <u>6</u> mit SEMP (<u>34</u>)	70
6.5.2.2. Ketol <u>12</u> mit SEMP (<u>34</u>)	70
6.5.2.3. Endion <u>7</u> mit SEMP (<u>34</u>)	71
6.5.3. Reaktionsverfolgung mittels ¹ H-NMR-Spektroskopie	71
6.5.3.1. Triketon <u>6</u> bzw. Ketol <u>12</u> mit SEMP (<u>34</u>)	71
6.5.3.2. Endion <u>7</u> mit SEMP (<u>34</u>)	71

6.6. Herstellung des Immonium-perchlorats <u>46</u>	72
6.7. Herstellung des Immonium-perchlorats <u>50</u>	72
7. Reaktion des Triketons <u>3</u> bzw. <u>6</u> mit (R)-Cystein (<u>57</u>)	73
7.1. 15-Aza-6,9-dimethyl-14-oxa-10-thia-tetracyclo-[7.5.1.0 ^{1,6} .0 ^{12,15}]- -pentadecan-5,13-dion (<u>53</u>)	73
7.2. 14-Aza-5,8-dimethyl-13-oxa-9-thia-tetracyclo-[6.5.1.0 ^{1,5} .0 ^{11,14}]- -tetradecan-4,12-dion (<u>55</u>)	75
TEIL II	77
A: EINLEITUNG	77
B: BISHERIGE KENNTNISSE	81
C: PROBLEMSTELLUNG	85
D: EIGENE ARBEITEN	87
1. Beobachtung und Bestätigung der Enantiomeren-Anreicherung bei achiraler Chromatographie	87
2. Diskussion	91
2.1. Anreicherung von Enantiomeren	91
2.2. EE-Effekte	91
2.3. Molekulare Assoziation in <u>7</u>	94
2.4. Notwendigkeit zu Vorsichtsmassnahmen bei der Bestimmung der enantio-differenzierenden Effizienz	95
E: EXPERIMENTELLER TEIL	97

1. Allgemeine Bemerkungen	97
1.1. Analytische Gaschromatographie	97
1.2. Einwaagen	98
1.3. Serviceleistungen	98
2. Chromatographisches Verhalten von <u>7</u>	99
2.1. Produkt <u>7</u> der Cyclisierungen in CH ₃ CN	99
2.2. Optisch aktives <u>7</u>	100
2.2.1. Isoliertes Cyclisierungsprodukt <u>7</u>	100
2.2.2. Aus reinem rac.- <u>7</u> und (S)- <u>7</u> hergestellte Probe von <u>7</u>	100
2.2.3. ee-Wert der Fraktionen 1 und 10 aus Exper. 2.2.2. mit NMR	101
2.2.4. ee-Werte der Fraktionen 2, 5 und 9 aus Exper. 2.2.2. mit GC	102
2.3. Racemisches <u>7</u>	102
2.4. Optisch reines <u>7</u>	103
3. Abhängigkeit der spezifischen optischen Drehung von der Kon- zentration	103
4. Abhängigkeit der ¹ H-NMR-Spektren von der Konzentration	104
4.1. ¹ H-NMR-Spektren von rac- <u>7</u> und (S)- <u>7</u> in einer 0,2 M CDCl ₃ -Lösung	104
4.2. ¹ H-NMR-Spektren von rac- <u>7</u> und (S)- <u>7</u> in einer 2,1 M CDCl ₃ -Lösung	105

4.3. ^1H -NMR-Spektren von rac- <u>7</u> und (S)- <u>7</u> in einer 0,2 M C ₆ D ₆ -Lösung	106
4.4. ^1H -NMR-Spektren von rac- <u>7</u> und (S)- <u>7</u> in einer 2,1 M C ₆ D ₆ -Lösung	107
5. FT-IR-Spektren von rac- <u>7</u> und (S)- <u>7</u>	108
F: ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN RESULTATE	109
G: LITERATURVERZEICHNIS	113

VORWORT

Die vorliegende Dissertation besteht aus zwei Teilen.

In Teil I werden mechanistische Untersuchungen zur chiral-katalysierten Aldolcyclisierung beschrieben, die mit Hilfe eines neuen, gut löslichen chiralen Hilfsstoffes durchgeführt worden waren.

Im Zuge dieser Untersuchungen fanden wir bei der achiralen Chromatographie nicht-racemischer Enantiomerengemische eine unerwartete systematische Veränderung des Enantiomerenüberschusses. Dieses interessante Phänomen wird in Teil II der Arbeit behandelt.

TEIL I

=====

A: EINLEITUNG

Viele pharmazeutisch interessante Substanzen bestehen aus chiralen Molekülen, von denen nur eines der Enantiomeren physiologisch aktiv, das andere vollkommen inaktiv ist. In gewissen Fällen wurde festgestellt, dass beide Enantiomeren im menschlichen und tierischen Körper physiologische Aktivität, und zwar unterschiedliche, aufweisen. Insbesondere kann es vorkommen, dass die Wirkung des einen erwünscht ist, das andere jedoch toxisch wirkt [1] [2]. Die Synthese einer enantiomerenreinen Verbindung ist somit sowohl für die Grundlagenforschung als auch für praktische Anwendungen von grosser Bedeutung. Dies spiegelt sich in der Entwicklung von Methoden zur chromatographischen Enantiomerentrennung an chiralen Stationärphasen oder mit Hilfe von chiralen Lösungsmitteln in GC- und HPLC-Systemen [3] [4], ebenso wie in der Erarbeitung von enantio-differenzierenden [5] Reaktionen für die Synthese von Naturstoffen wider [6] [7].

Für die Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Ein herkömmliches Verfahren des Synt-

hetikers ist die Racematspaltung. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass mindestens die Hälfte des erhaltenen racemischen Produktes meistens verloren geht. Nur wenn eine Racemisierung möglich ist und sich somit das falsche Enantiomere wieder (zur Hälfte) in das racemische Gemisch umwandeln lässt, kann eine weitgehende, allerdings umständliche Überführung in das gewünschte Enantiomere erfolgen [8]. Da die Racematspaltung fast immer sehr aufwendig ist, wird der Synthetiker - wenn immer möglich - auf enantiomerenreine Edukte, z.B. auf Naturprodukte zurückgreifen [9]. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass viele chirale Naturprodukte (z.B. Aminosäuren, Terpene, Zucker) leicht zugänglich sind. Nachteilig ist, dass je nach Struktur der chiralen Naturstoffe die Auswahl des Eduktes und damit der zu verwendenden Umwandlungen zu einem schwierigen Problem werden kann.

Eine dritte Möglichkeit besteht in der Umsetzung prochiraler Verbindungen mit biologischen Systemen (Organismen, zellfreien Enzym-Systemen oder reinen Enzymen). Solche Verfahren werden in vielen Fällen, auch in der Industrie, mit Erfolg eingesetzt [10] [11], bleiben jedoch häufig auf natürliche Substrate beschränkt. Sowohl die Reaktivität als auch die Enantio-differenzierung kann bei geringfügiger Substratvariation stark abnehmen.

In den letzten zwei Jahrzehnten gewann ein vierter Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen an Bedeutung. Sie verwirklicht deren Herstellung aus prochiralen Substraten mit strukturell einfachen chiralen Hilfsstoffen. Bei dieser Methode gibt es zwei Arbeitsstrategien: (a) Die prochirale Verbindung wird erst mit einem optisch reinen Hilfsstoff verknüpft

und dann in einer diastereo-differenzierenden Reaktion umgesetzt; danach wird der Hilfsstoff wieder freigesetzt. (b) Die prochirale Verbindung wird mit einem achiralen Reagens in Gegenwart eines chiralen Hilfsstoffs (z.B. eines chiralen Katalysators oder eines chiralen Lösungsmittels) umgesetzt, wobei nur ein, oder überwiegend ein, Enantiomeres des chiralen Produktes gebildet wird. Der Vorteil dieser Hilfsstoff-Methoden liegt darin, dass dem Synthetiker eine grosse Zahl von Naturstoffen als Bausteine für die Herstellung von chiralen Hilfsstoffen zur Verfügung stehen; es sind dies z.B. Terpene, Alkaloide, Kohlenhydrate, α -Hydroxycarbonsäuren und Aminosäuren [12] [13]. Heute gibt es schon eine bemerkenswerte Anzahl solcher Reaktionen, deren Produkte ee-Werte (enantiomeric excess) über 90% aufweisen.

Die katalytisch enantio-differenzierende Reaktion ist eine elegante und ökonomische Prozedur, weil der chirale Hilfsstoff seine chirale Information in jeden Katalysezyklus erneut einbringt. Die bevorzugte Bildung eines der beiden Enantiomeren bei der Reaktion ist darauf zurückzuführen, dass der chirale Hilfsstoff eine entscheidende Rolle im Übergangszustand spielt. Hierfür sind die Energieinhalte der beiden diastereomeren Übergangszustände des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes verantwortlich [14]. Der eda-Wert¹⁾ ergibt sich aus der Differenz der freien Aktivierungsenergie

¹⁾ Im Unterschied zum ee-Wert, der ein Mass für das Enantiomerenverhältnis eines beliebigen Präparates darstellt, ist der eda-Wert (eda = enantio-differentiating ability [5], auch "degree of enantio-differentiation" genannt [5]) ein Mass für die in einer Reaktion stattfindende Enantio-Differenzierung. Der ee-Wert eines Produktpräparates ist dann dem eda-Wert einer enantio-differenzierenden Reaktion nicht gleich, wenn eine Veränderung des Produkt-ee-Wertes z.B. während der Reinigung stattgefunden hat.

$\Delta\Delta G^\ddagger$ der beiden konkurrierenden Übergangszustände. Zur Erreichung eines eda-Wertes von über 90% braucht diese Differenz bei 25° nur 9 - 13 KJ/Mol (2 - 3 Kcal/Mol) zu betragen [5].

Die enantio-differenzierende Hydrierung von CC- und CO-Doppelbindungen unter Anwendung von chiralen Wilkinson-Komplexen ist eine, auch technisch nützliche, katalytisch enantio-differenzierende Reaktion. Abgesehen von den erfolgreichen Verwendungen solcher Reaktionen ist das Auffinden von katalytisch enantio-differenzierenden Reaktionen mit hohen eda-Werten heute immer noch eine Sache des Zufalls. Das hängt damit zusammen, dass man zu wenig über die Mechanismen der katalysierten Enantio-Differenzierung weiss. Für die organische Synthese wären aber Modellvorstellungen darüber äusserst nützlich.

Alle bisher in der Literatur beschriebenen Modellvorstellungen für die von Hajos et al. [15] gefundene intramolekulare enantio-differenzierende (genauer: enantiotopos-differenzierende [5]) Aldol-Reaktion sind experimentell kaum oder unvollständig belegt. Eine Überprüfung dieser Modellvorstellungen mittels Spektroskopie (wie z.B. bei der enantio-differenzierenden Hydrierung [16]), ist wegen mangelnder Löslichkeit von (S)-Prolin in aprotischen Lösungsmitteln unmöglich. Es wäre daher wünschbar, eine (S)-Prolin-ähnliche ebenso enantio-differenzierend wirkende Aminosäure mit der erforderlichen Löslichkeit zu besitzen, mit deren Hilfe man auch die entsprechenden spektroskopischen Untersuchungen durchführen könnte. Wir beschreiben in dieser Arbeit die Herstellung einer solchen Aminosäure sowie die mit ihr erhaltenen Resultate der mechanistischen Untersuchungen zur

enantio-differenzierenden Aldolcyclisierung. Aus den gewonnen Daten versuchen wir, ein neues Modell für diese Aldolcyclisierung abzuleiten.

1

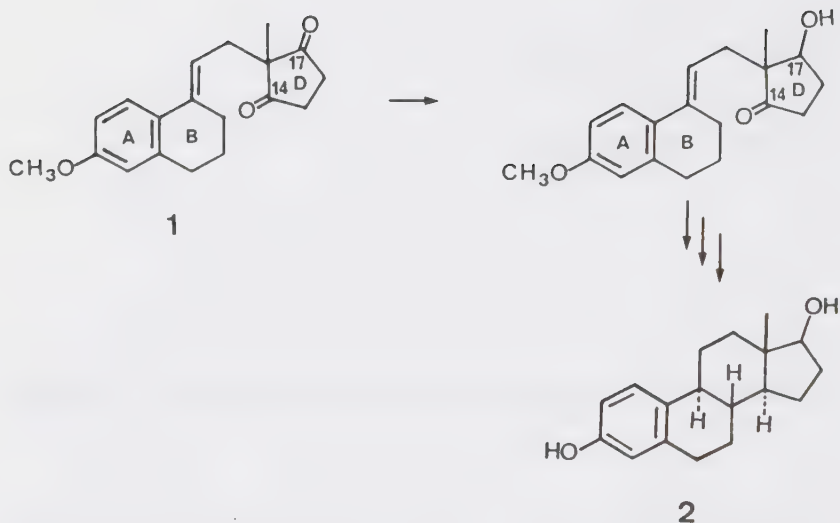
2

3

B: BISHERIGE KENNTNISSE

1. Entwicklung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion

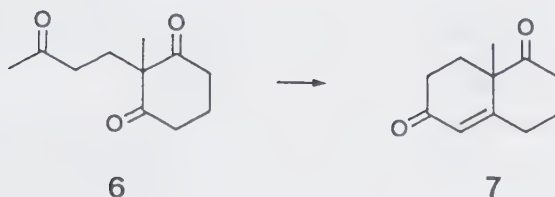
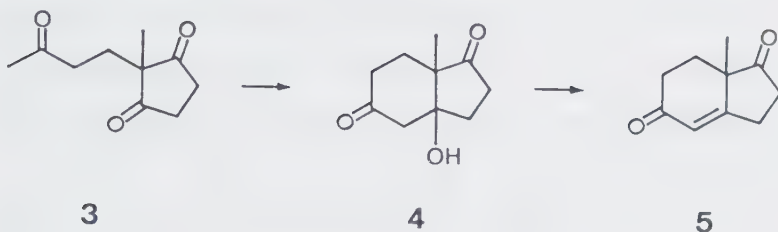
Bei der Entwicklung der Steroid-Totalsynthese erscheint die 1963 von Torgov und Mitarbeitern entwickelte Synthesestrategie noch heute als verblüffend einfach; man erreichte das Synthesziel nach dem Ring-Aufbauprinzip $AB + D \rightarrow ABD \rightarrow ABCD$ [17]. Es war deshalb nicht erstaunlich, dass beim Versuch der ersten Totalsynthese von enantiomerenreinem Östradiol (**2**) ohne Racematspaltung auf die Torgov'sche Strategie zurückgegriffen wurde. Sie setzte beim prochiralen Diketon **1** an. Um die Ausbildung eines Racemates zu vermeiden, musste ein chirales Reduktionsreagens eingesetzt werden, das enantio(topos)-differenzierend, d.h. nur mit einer der beiden enantiotopen Carbonylgruppen reagierte. Reduktase im Hefestamm *Saccharomyces uvarum* (CBS 1508) reduzierte eine (Stelle 17, seco-Steroid-Nummerierung, vgl. Formel **1**) der beiden Ketogruppen von **1**, so dass die Cyclisierung von Ring C nur an einer Stelle (Stelle 14, wo die Ketogruppe blieb, vgl. Formel **1**) stattfinden konnte [18].



Diese bemerkenswerten Totalsynthesen von Östradiol (und damit von 19-Norsteroiden) mit mikrobiologischem Schlüsselschritt sollten bald nach ihrer Realisierung durch ein anderes Verfahren mit einem rein chemischen Katalysator abgelöst werden [15] [19]. Dieses Verfahren verwendete ein neues Konzept zum Aufbau des Ringsystems ABCD, nämlich $\text{A} + \text{CD} \rightarrow \text{ACD} \rightarrow \text{ABCD}$.

Hajos et al. [15] und Eder et al. [19] entdeckten zwei Wege, um das Ringsystem CD enantio-differenzierend herzustellen. Hajos et al. cyclisierten das prochirale Triketon **3** in Gegenwart einer katalytischen Menge (S)-Prolin in 93% op (optical purity) zum Aldol **4** [15]. Die nachfolgende Dehydratisierung ergab das Endion (S)-**5** in über 90% chemischer und 95% optischer Ausbeute bezogen auf **3**. In analoger Weise cyclisierte das prochirale Triketon **6** unter dem katalytischen Einfluss von (S)-Prolin in einer Stufe zum Endion (S)-**7** mit 70% op [15] [19] [20].

Einige synthetische Anwendungen dieser Reaktion werden in Kapitel 1.4. erwähnt.



1.1. Einfluss der Struktur von chiralen Hilfsstoffen und der Reaktionsbedingungen auf die Enantio-differenzierung

Der Differenzierungsgrad von enantio-differenzierenden Reaktionen ist im allgemeinen von der Struktur des verwendeten chiralen Hilfsstoffs, vom Lösungsmittel und von der Reaktionstemperatur abhängig. Aus den bisher bekannten Ergebnissen der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion der Triketone **3** und **6** kann folgendes als gesichert betrachtet werden [21] [22] [23] [24]:

(a) Natürliche α -Aminosäuren (so z.B. (S)-Prolin, (2S,4R)-Hydroxyprolin, (S)-Phenylalanin) bewirken die bevorzugte Bildung von (S)-konfiguriertem Endion **5** bzw. **7**.

(b) Bei der Verwendung von (S)-2-Pyrrolidinessigsäure ((S)-Homoprolin, eine β -Aminosäure) anstelle von (S)-Prolin (eine α -Aminosäure) wird statt dem (S)-konfigurierten bevorzugt das (R)-konfigurierte 5 bzw. 7 gebildet (58% bzw. 31% op). Wird dagegen (S)-2-Pyrrolidinpropionsäure ((S)-Bishomoprolin, eine γ -Aminosäure) eingesetzt, so erhält man wieder bevorzugt (S)-konfiguriertes 5 (19% op).

(c) Die sekundäre Aminosäure (S)-Prolin ist für die Cyclisierung der Substrate 3 und 6 zu den Produkten 5 bzw. 7 die geeignetste Aminosäure. Mit tertiären Aminosäuren gelang es bisher nicht, die Triketone 3 und 6 zur Cyclisierung zu bringen.

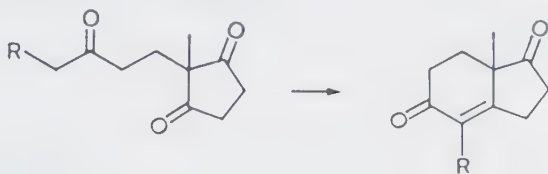
(d) (S)-Prolin ergibt viel höhere op-Werte (70 - 95%) der Produkte 5 bzw. 7 bei der Cyclisierung von 3 und 6 als (S)-Prolinol (17%) [15] und auch viel höhere als alle bisher aus (S)-Prolin hergestellten Ester [15] [24], Amide [24] und Amine [24] (5 - 40%).

(e) Hajos erreichte bei der Cyclisierung von 3 bzw. 6 mit (S)-Prolin die höchsten op-Werte (95 bzw. 70%) der Produkte 5 bzw. 7 durch Verwendung der aprotischen polaren Lösungsmittel CH_3CN oder DMF bei Raumtemperatur.

(f) Andere Autoren [25] fanden, dass die Enantiodifferenzierungen unter Hajos-Bedingungen signifikant abnahmen, wenn die Reaktionstemperatur erhöht wurde.

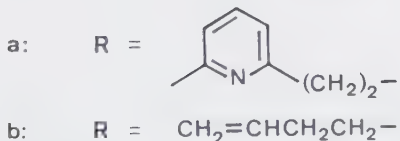
(g) Eder erhielt einen geringfügig kleineren op-Wert (84%) des Produktes 5 bei der Cyclisierung von 3 mit (S)-Prolin als Hajos (95%) durch Verwendung von 1 N HClO_4 in CH_3CN , wobei er ausschliesslich unter Rückfluss arbeitete.

(h) Mit 1 N HClO₄ in CH₃CN unter Rückfluss ergab (S)-Phenylalanin bei der Cyclisierung von **8a** einen höheren op-Wert (86%) des Produktes **9a** [22] als (S)-Prolin (26%). Auch die Cyclisierung von **8b** zu **9b** zeigte mit (S)-Phenylalanin einen höheren $[\alpha]_D^{25}$ -Wert (+ 216°) als mit (S)-Prolin (+ 57°) [26]²⁾. Bei diesen Cyclisierungen gaben (S)-Alanin, (S)-Serin, (R)-Tryptophan und (R)-Valin [22] sowie (S)-Alanin, (S)-Tryptophan und (S)-Tyrosin [26] kleinere op-Werte als (S)-Phenylalanin.



8

9



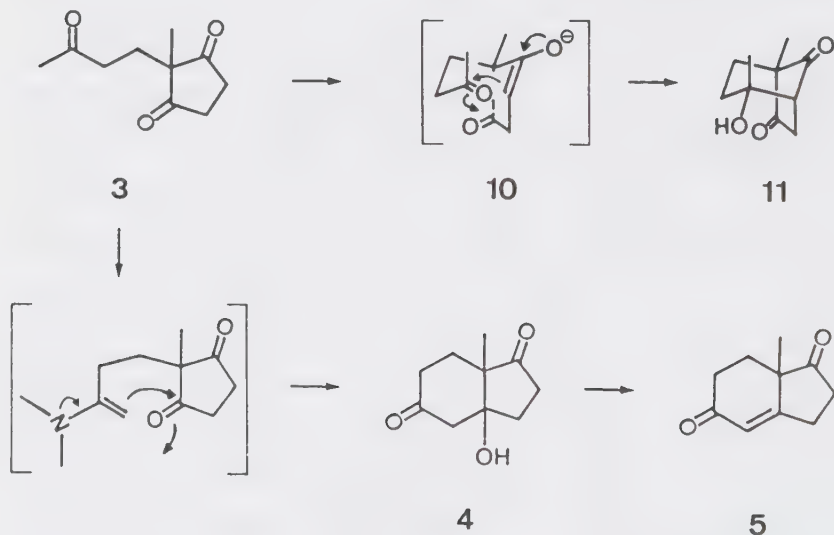
1.2. Bisherige Vorstellungen zum Mechanismus der intramolekularen Aldol-Reaktion

1.2.1. Nicht enantio-differenzierende Übergangszustände

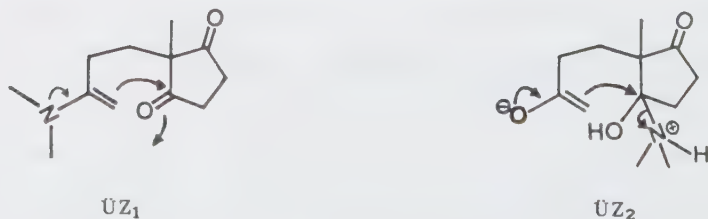
Während das Triketon **3** in Gegenwart von neutralem Piperidinium-acetat in H₂O zum Ketol **11** reagierte, cyclisierte **3** in Gegenwart von Pyrrolidinium-

²⁾ Der $[\alpha]_D$ -Wert von reinem (S)-**9b** ist (noch) unbekannt.

acetat in Ether zum Ketol **4** und gelangte von dort zum Endion **5** [27]. Hajos et al. [27] haben für die Bildung von **11** den Übergangszustand **10** in Betracht gezogen.



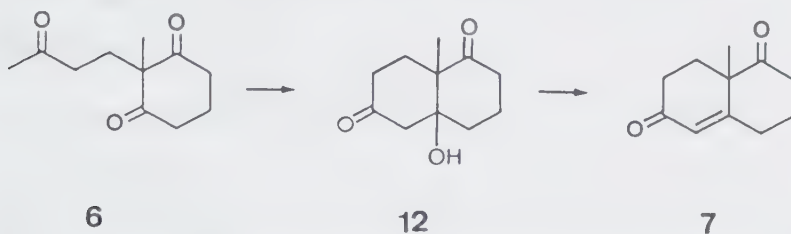
Nach Ansicht der Autoren kann die Bildung von **4** folgendermassen erklärt werden: Die eine Ketogruppe des Fünfringes wird von einer Enol-



oder Enamin-Gruppierung der Ketogruppe in der Seitenkette angegriffen (z.B. ÜZ₁). Später hat Hajos [28] diese Meinung geändert und erklärt,

dass das N-Atom des Pyrrolidins in einem ersten Schritt an eine der Keto-gruppen des Fünfringes addiert und anschliessend ein nukleophiler Angriff der enolisierten Seitenkette erfolgt (z.B. ÜZ₂). Der detaillierte Ablauf der Reaktion konnte jedoch nicht angegeben werden.

Spencer et al. [29] haben die Kondensation des Triketons **6** und die Dehydratisierung des Ketols **12** zum Endion **7** in Gegenwart von primären, sekundären und tertiären Aminen mittels Dünnschicht-Chromatographie und UV-Spektroskopie verfolgt. Pyrrolidin ist diejenige Base, die die Reaktionen am besten katalysiert. Weil tertiäre Amine für diese Reaktionen inaktiv



waren, wurden Enolat-Übergangszustände dafür ausgeschlossen. Die Autoren betrachteten die Bildung von **12** aus **6** mechanistisch als nicht geklärt. Trotzdem hielten sie die Ausbildung eines Pyrrolidin-Enamins an der Seitenkette von **6** im Übergangszustand (ÜZ₁) als wahrscheinlich. Diese Meinung wurde offenbar auch von andern Autoren geteilt [30].

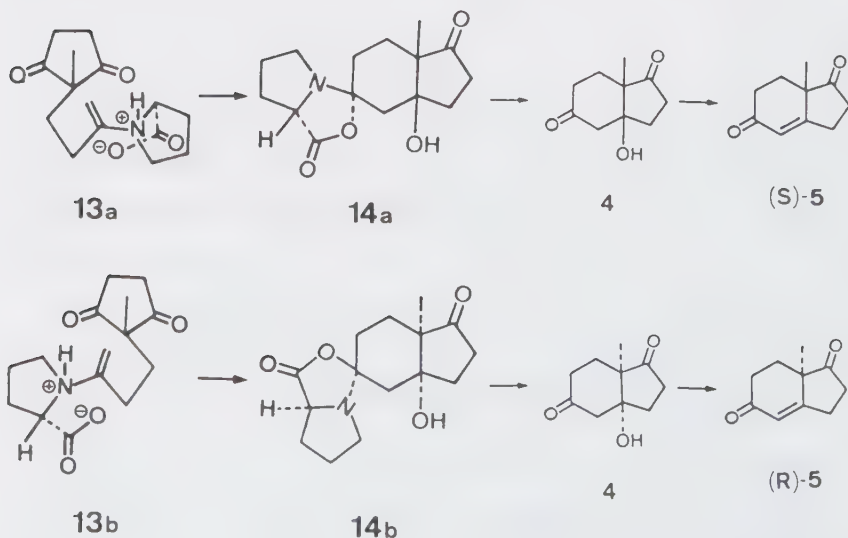
1.2.2. Enantio-differenzierende Übergangszustände

Obwohl die intramolekulare enantio-differenzierende Aldol-Reaktion seit ihrer Entdeckung erfolgreich angewendet wird, bleibt der Mechanismus bis heute noch unentschlüsselt, d.h. die Strukturen der rivalisierenden diastereome-

ren Übergangszustände dieser Reaktion sind noch unbekannt. (S)-Prolin kann mit seinem N-Atom im Prinzip zwei konstitutionell heterotope Carbonylgruppen im prochiralen Triketon **3** angreifen, nämlich einerseits an der Seitenkette und andererseits an einer der beiden enantiotopen Carbonylgruppen des Cyclopentandionrings. Hajos und Mitarbeiter haben auf Grund ihrer synthetischen Ergebnisse zwei mechanistische Vorschläge formuliert [15].

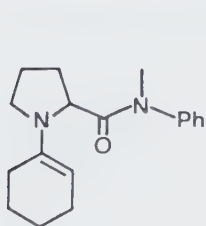
1.2.2.1. Erster Vorschlag

Der erste Vorschlag postuliert eine Cyclisierung des Seitenketten-Enamins **13** via die diastereomeren Konformationen **13a** bzw. **13b** zum Oxazolidon **14a** bzw. **14b** und eine nachfolgende Hydrolyse zum Ketol **4**.

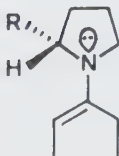


Dieses Modell vermag jedoch die bevorzugte Bildung von (R)-5 bei der Verwendung von (S)-Homoprolin und umgekehrt von (S)-5 bei der Verwendung von (S)-Bishomoprolin (vgl. Kap. 1.1.), nicht zu erklären. Dieser Mangel sowie die Untersuchungen von Hobi [31] zur nukleophilen Partizipation der Carboxylatgruppe von (S)-Prolin bewogen Eschenmoser, Dunitz et al. [31] [32] [33] [34], für die Frage der Enantiodifferenzierung eine Rolle der Enamin-Atome in Betracht zu ziehen. Wenn das N-Atom des Enamins an der Seitenkette vom Triketon 3 pyramidale Konfiguration besitzt, kann es aufgrund einer bevorzugten Orientierung seiner Pyramidalität als Vermittler für den Transfer der chiralen Information von (S)-Prolin auf das nukleophile Enamin-Kohlenstoffatom fungieren [32] [34].

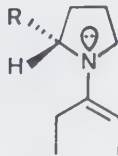
Röntgenstrukturanalysen von zwei Modellverbindungen zeigten, dass sowohl in (±)-15 als auch in (±)-16 die Substituenten am Stickstoffatom deutlich pyramidal angeordnet sind, und zwar so dass nicht-bindende



(±)-15



(±)-16

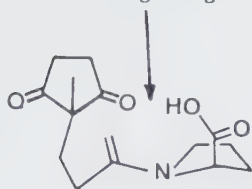


N-Elektronenpaar jeweils trans zum Substituenten am Pyrrolidinring liegt [32] [34]. Die relative Lage des Substituenten am Pyrrolidinring zur Enamin-Doppelbindung ist syn bei ($\pm$)-15 und anti bei ($\pm$)-16. Die Autoren [32] [34] hielten diese bemerkenswerte Verschiedenheit der Konformation um die C,N-Bindung für ein Indiz für die Umkehrung der Enantiodifferenzierung beim Ersatz von (S)-Prolin durch (S)-Homoprolin, nämlich von der Ausbildung von (S)-5 zu derjenigen von (R)-5. Sie verwendeten dies als Argument dafür, dass im produktbestimmenden Übergangszustand von 3 zu 4 das Enamin in der Seitenkette involviert ist.

Der Einsatz des Benzoatsalzes von (S)-Prolin-N-methylanilid und (S)-Homoprolin-N-methylanilid [34] in Kontrollexperimenten führte tatsächlich zu Produkten entgegengesetzter Chiralität, jedoch nur mit 15 - 25% op. Hingegen trägt die Tatsache, dass der dabei induzierte Chiralitätssinn demjenigen entgegengesetzt ist, der beim Einsatz der entsprechenden Aminosäure beobachtet wird, eher zur Verwirrung bei [32] [34].

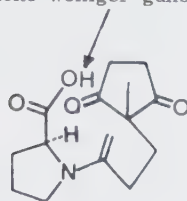
Solange eine klare Evidenz gegen die Enamin-Bildung an der Seitenkette von 3 fehlt, wird das Enamin offenbar allgemein als wahrscheinlichstes Zwischenprodukt in der enantio-differenzierenden Aldolcyclisierung betrachtet [34] [35] [36] [37]. Der Übergangszustand 17a soll demnach gegenüber dem diastereomeren Übergangszustand 17b dadurch bevorzugt sein [32] [33], dass 17a mit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der Carboxyl- und der Ketocarbonyl-gruppe besser stabilisiert wird als 17b.

H-Brücke begünstigt



17a

H-Brücke weniger günstig



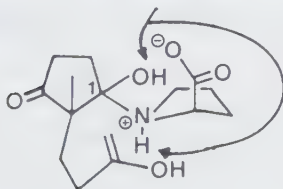
17b

Diese Modellvorstellung sollte durch eine Untersuchung des Einflusses der Polarität von Lösungsmitteln auf die Enantiodifferenzierung überprüft werden können, da intramolekulare Wasserstoffbrücken sich bevorzugt in apolaren Lösungsmitteln bilden (vgl. Teil D, Kap. 2.2.).

1.2.2.2. Zweiter Vorschlag

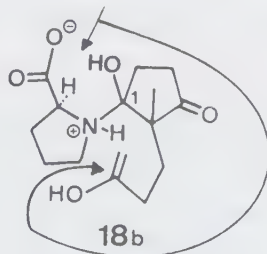
Der zweite, ebenfalls von Hajos et al. [15] stammende Vorschlag postuliert die Addition von (S)-Prolin an eine der beiden Carbonylgruppen des Fünfringes, wobei der Angriff des N-Atoms von der 3-Oxobutylseite am 5-Ring erfolgt und so zu den zwei diastereomeren zwitterionischen Carbinolaminen 18a und 18b führt. Das Carbinolamin 18a soll dabei durch zwei

H-Brücken begünstigt



18a

H-Brücken weniger günstig



18b

intramolekulare Wasserstoffbrücken besser stabilisiert sein als 18b, und zwar durch solche zwischen der Hydroxyl- und der Carboxylatgruppe sowie zwischen der Enol- und der Ammoniumgruppe. Nach Meinung der Autoren sind diese Wasserstoffbrücken dafür verantwortlich, dass bei der Reaktion in DMF als Lösungsmittel eine stärkere Enantiodifferenzierung eintritt als bei derjenigen in Alkoholen, und dass (S)-Prolin bezüglich der optischen Ausbeute der wirksamere Katalysator ist als (S)-Prolinol und (S)-Prolin-ethylester³⁾. Ausgehend vom energetisch günstigeren 18a soll dann - gemäss dem Modell von Hajos et al. - ein Angriff der enolisierten Seitenkette an C(1) in einer S_N1-artigen⁴⁾ Reaktion zum Ketol 4 führen. Die Autoren geben diesem zweiten Vorschlag den Vorzug. Sie erklären die hohe Enantiodifferenzierung mit der durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken hervorgerufenen ausgeprägten Starrheit der Konformation⁵⁾ des Carbinolamins 18a.

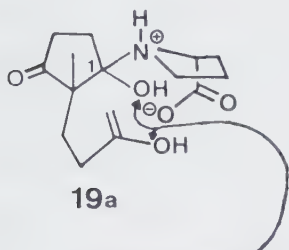
In Gegensatz hierzu schlägt Jung [38] ein bezüglich der grössten Substituenten, d.h. des Prolinrestes und der 3-Oxobutylseitenkette, am 5-Ring trans-konfiguriertes Carbinolamin 19 vor. Das eine diastereomere Carbinolamin 19a wird durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken, nämlich zwischen der Hydroxyl- und der Carboxylatgruppe sowie zwischen der

3) Das Argument ist zweifelhaft, da sowohl DMF als auch Alkohole starke Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (vgl. Teil D, Kap. 2.2.) sind.

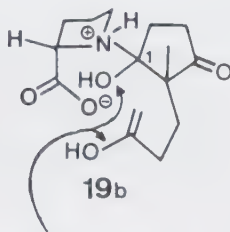
4) Nach Jung [38] ist diese Reaktion formal eine unter Retention ablaufende Substitution, die nur vorkommen kann, wenn die Reaktion starken S_N1-Charakter besitzt.

5) Nach der Betrachtung eines Stereomodells von 18a erscheint uns die Bildung dieses Übergangszustands als eher unwahrscheinlich.

Hydroxyl- und der Enolgruppe, besser stabilisiert als das andere, **19b**. Der Ringschluss durch Angriff der enolisierten Seitenkette an C(1) könnte dann über eine S_N2 -artige Reaktion mit Inversion der Konfiguration an C(1) erfolgen⁶).



H-Brücken begünstigt



H-Brücken weniger günstig

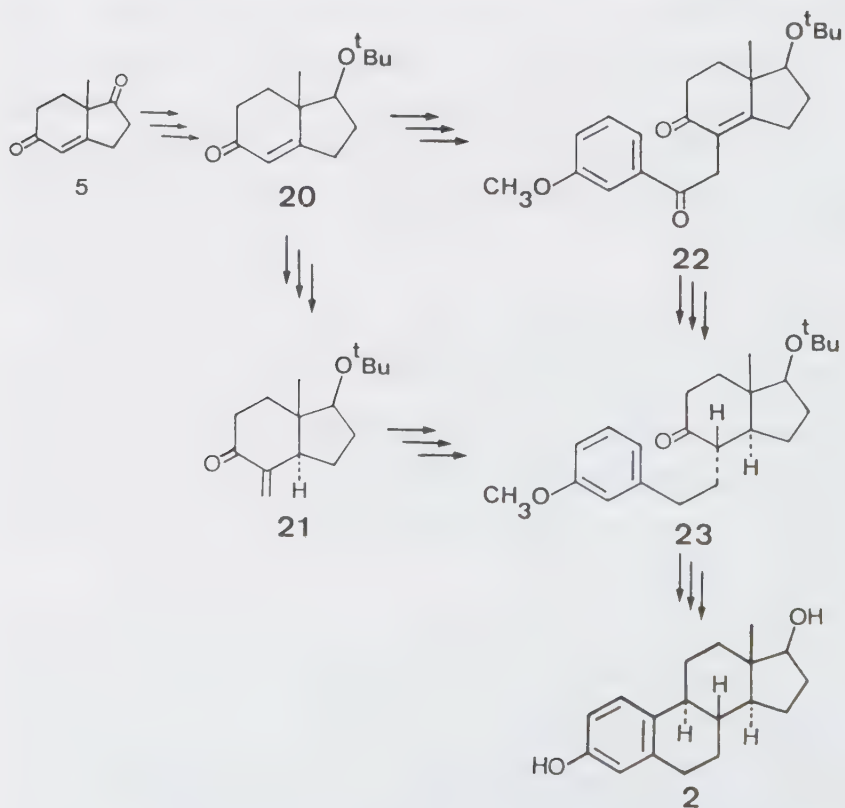
In den Reaktionen mit (S)-Prolin sind bisher keine Zwischenprodukte beobachtet worden. Solche Zwischenprodukte könnten einen Hinweis auf den einen oder anderen Übergangszustand geben.

1.3. Synthetische Anwendung der bicyclischen Endione **5** und **7**

Die chiralen Endione **5** und **7** fanden als Synthesebausteine für Steroide und Terpene breite und vielseitige Anwendung [44] - [47]. Im folgenden werden einige typische Beispiele von Synthesen mit den Endionen **5** und **7** andeutungsweise skizziert.

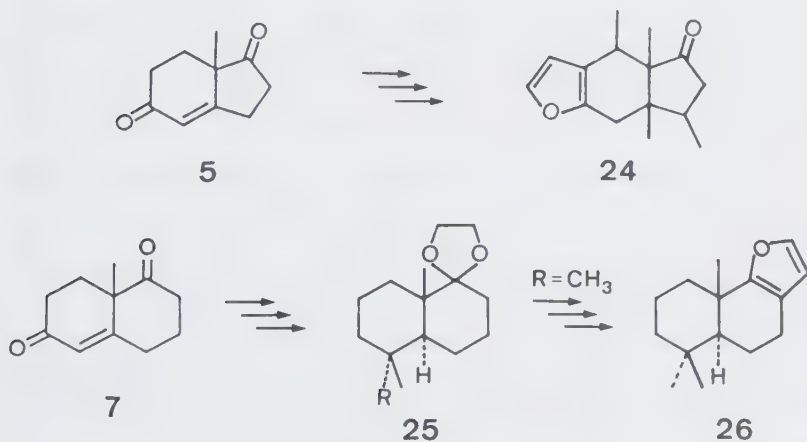
⁶) Die Betrachtung eines Stereomodells zeigt, dass es kaum möglich ist, eine Konformation von **19** zu finden, in der die Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxyl- und der Enolgruppe gut ausgebildet ist.

Hajos et al. und Eder et al. haben einige Steroid-Hormone aus 5 nach dem Konzept $A + CD \rightarrow ACD \rightarrow ABCD$ hergestellt. Beim Aufbau des Ringsystems ACD (vgl. Formel 23) folgten diese Gruppen unterschiedliche Wege: Eder et al. [45] gingen vom tert-Butylether 20 aus, das sich durch selektive Reduktion von 5 und anschliessende Behandlung des entstandenen Alkohols mit iso-Butylen herstellen liess. Danach bauten sie das Ringsystem ACD durch direkte Alkylierung von 20 mit einem Arylring-enhaltenden Rest (vgl. Formel 22) auf. Hajos et al. [44] hingegen führten 20 in drei Stufen



in das α -Methylenketon 21 über und bauten das Ringsystem ACD durch Michael-Addition an 21 mit einem Arylring enthaltenden Rest. Diese zwei Strategien seien hier am Beispiel von Östradiol (2) [45] [44] illustriert.

Pinguison (24), ein tricyclisches Terpen mit vier cis-ständigen CH_3 -Gruppen, wurde aus 5 von Jommi und Mitarbeitern in neun Stufen (total 14%) synthetisiert [48]. Smith und Mewshaw [49] haben eine Methode zur Herstellung von trans-Dekalonen vom Typus 25, welche für die Synthese von Terpenen und von anderen Naturstoffen nützlich sein können, aus 7 entwickelt. Ein Beispiel stellt die Totalsynthese von (+)-Pallescensin A (26) dar, das aus 7 in neun Stufen (total 13%) erhalten wurde.



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{Bz}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{n-Bu}$ usw.

2. Weitere mit unserer Arbeit verwandte Themen

2.1. Bildung von Keto-enaminen

Enamine, die Stickstoff-Analoga der Enole, bilden sich leicht aus Aldehyden und Ketonen. Im Zusammenhang mit der von Hajos beschriebenen Aldolcyclisierung sind insbesondere die Bildung und die Reaktivitäten von Enaminen aus Ketonen von Interesse, sodass wir uns im Folgenden auf deren Diskussion beschränken wollen. Stork und Mitarbeiter [39] bzw. Marchese [40] untersuchten die Enaminbildung von Cyclohexanon mit verschiedenen sekundären Aminen unter standardisierten Reaktionsbedingungen (p-TsOH, Benzol, Wasserabscheider) und fanden die folgende Reihenfolge in der Abnahme der Bildungsgeschwindigkeit: Pyrrolidin > Morpholin > Piperidin. Mit Pyrrolidin und verschiedenen Ketonen fanden sie die Reihenfolge: Cyclopentanone > Cyclohexanon > Cycloheptanon > 2-Methylcyclohexanon. Die Geschwindigkeit der Enaminbildung wird in besonderem Masse durch sterische Effekte beeinflusst, d.h. sowohl von der Sperrigkeit des sekundären Amins als auch von derjenigen des Ketons. Die aliphatischen Methylketone konnten unter den von Stork verwendeten Standardbedingungen nicht in die entsprechenden Enamine überführt werden [42]. Die Herstellung solcher Enamine gelang erst durch Verwendung von chemischen Dehydratisierungsreagenzien wie Titan-tetrachlorid, tris[Dialkylamino]borane u.a. [42] [43]. Dies heisst: Mit Prolin könnten wohl die Carbonylamine, nicht aber die Enamine leicht gebildet werden. Ausser dem könnte ein Angriff an eine 5-Ring-Ketocarbonylgruppe gegenüber einem solchen an die Seitenkette bevorzugt sein.

2.2. Geschwindigkeit und Reversibilität der Carbinolamin-Bildung

Carbinolamine werden durch Addition von primären bzw. sekundären Aminen an Aldehyde und Ketone gebildet [50]. Concivera et al. [51] wiesen die Bildung von Carbinolamin in H_2O aus Aceton und Hydroxyamin mittels NMR-Spektroskopie nach und studierten deren Kinetik. Die Ergebnisse zeigten, dass die Geschwindigkeitskonstante der Bildung des Carbinolamins $2 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und diejenige seiner Dissoziation zu den Edukten $2 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ betragen und, unabhängig von der Puffer-Konzentration im pH-Bereich von 7,10 bis 8,00, konstant sind. Der Schritt zum zwitterionischen Zwischenprodukt 27 soll demnach geschwindigkeitsbestimmend sein, da die Geschwindigkeitskonstante eines Proton-Transfers normalerweise $10^7 - 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ beträgt [52]. Im Falle von Aldehyden wurde dieser Mechanismus auch von Jencks [53] diskutiert.



27

Bei der Addition von Piperazin an Pyridin-4-carbaldehyd beobachteten Diebler et al. [54] Geschwindigkeitskonstanten für die Bildung des Carbinolamins von ca. $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und für diejenige seiner Dissoziation von ca. 10^3 s^{-1} .

2.3. Die Löslichkeit der Aminosäuren

Aminosäuren sind bis auf wenige Ausnahmen in Wasser nur geringfügig und in aprotisch dipolaren Lösungsmitteln schwer oder gar nicht löslich. Ursache für dieses Löslichkeitsverhalten ist die zwitterionische Natur des Aminosäuremoleküls, die gegenüber der nicht zwitterionischen Struktur mit einem Energiegewinn von ca. 50 KJ/Mol verbunden ist [55]. Für eine zwitterionische Struktur sprechen auch die generell hohen Schmelzpunkte der Aminosäuren. Die Löslichkeit einer Aminosäure hängt zudem stark von ihrer individuellen Struktur ab. Höhere Löslichkeit in H_2O zeigen grundsätzlich Verbindungen mit hydrophiler Seitenkette [55].

2.4. Micellen und inverse Micellen

Hydrophobe Substanzen mit polaren Gruppen haben amphiphile Eigenschaften, d.h. sie lösen sich sowohl in unpolaren Lösungsmitteln als auch in Wasser. Erhöht man die Konzentration amphiphiler Moleküle in wässriger Lösung, so tritt weder Entmischung noch Kristallisation auf. Es bilden sich vielmehr hochmolekulare, wasserlösliche Assoziate mit einer hydrophilen Oberfläche und einem hydrophoben Innenraum. Derartige Aggregate heißen Micellen. Man unterscheidet vier Arten von Micellenbildnern (Detergentien):

(a) anionische (z.B. Kalium-dodecanoat, $CH_3(CH_2)_{10}COO^-K^+$), (b) kationische (z.B. Cetyl-trimethyl-ammoniumbromid, $CH_3(CH_2)_{15}N^+(CH_3)_3Br^-$), (c) zwitterionische (z.B. N,N-Dimethyl-N-dodecyl-betain, $CH_3(CH_2)_{11}N^+(CH_3)_2CH_2COO^-$) und (d) nicht-ionische (z.B. Penta-ethylenglykol-mono-(4-octyloxy-phenylether, $CH_3(CH_2)_7OPh(CH_2CH_2O)_5H$) [56] [57].

Bringt man jedoch Micellenbildner (d.h. amphiphile Moleküle) in unpolare Lösungsmittel, so bilden sich Aggregate mit einer polaritätsmässig umgekehrten Micellen-Struktur, d.h. mit einer hydrophoben Oberfläche und einem hydrophilen Innenraum. Solche Aggregate werden als inverse Micellen bezeichnet. Lösungen von inversen Micellen sind homogen und optisch durchsichtig; einige davon sind stark viskos [58] [59].

Normale und inverse Micellen werden vor allem bei chemischen Untersuchungen biologischer Systeme angewendet, weil sich gewisse Funktionen solcher Systeme in der einen oder der anderen Micellen-Art nachahmen lassen [60].

C: PROBLEMSTELLUNG

Als Hilfsmittel zum Studium der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion sollte eine in aprotischen, polaren und unpolaren Lösungsmitteln lösliche, (S)-Prolin-ähnliche Aminosäure synthetisiert werden. Es galt dann zu überprüfen, ob ein solcher "löslicher Katalysator" auch eine brauchbare Enantiodifferenzierung verursachen könnte.

Im Falle der Bereitstellung eines solchen löslichen Katalysators sollte für diese Aldol-Reaktion die Abhängigkeit des Grades der Enantiodifferenzierung von der Polarität des Lösungsmittels untersucht werden. Weiterhin war die Absicht, mit diesem Katalysator in Lösung eine Reaktionsverfolgung mittels NMR-Spektroskopie durchzuführen, um eventuell Zwischenprodukte zu bemerken.

Da auf diesem Gebiet bisher nicht so intensiv gearbeitet worden ist, waren auch Nebenbeobachtungen zu erwarten, welche auf ihre Relevanz zur obigen Problemstellung überprüft werden sollten. Eine von diesen Beobachtungen ist die während der Flüssig-Chromatographie des Cyclisierungsproduktes 1 an einer achiralen SiO₂-Säule auftretende Enantiomeren-Differenzierung von 1 mit 0% > ee > 100%.

D: EIGENE ARBEITEN

1. (S)-Prolin-ähnliche Aminosäuren

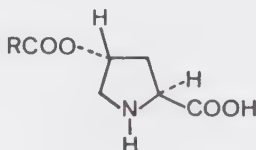
Eine Voraussetzung zur mechanistischen Untersuchung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion ist die Bereitstellung einer (S)-Prolin-ähnlichen Aminosäure, die solche Untersuchungen in aprotischen polaren und unpolaren Lösungsmitteln erlaubt. Aus natürlichem trans-4-Hydroxyprolin wurde eine solche Aminosäure synthetisiert.

1.1. Herstellung und Löslichkeit von (S)-Prolin-ähnlichen Aminosäuren

Zur Herstellung einer in aprotischen Lösungsmitteln gut löslichen Aminosäure sind wir von natürlichem trans-4-Hydroxyprolin ausgegangen. Damit wurde einerseits die für die enantio-differenzierende Wirkung bei der intramolekularen Aldol-Reaktion bekannterweise günstige (S)-Prolin-Substruktur im chiralen Hilfsstoff beibehalten, andererseits liess sich die zusätzliche Hydroxylgruppe zur Einführung hydrophiler Seitenketten durch Verestern und Veräthern verwenden.

1.1.1. Derivatisierung von trans-4-Hydroxyprolin mit Säureanhydriden

Das Verfahren von Sakami und Toennies [61] zur Acetylierung von 4-Hydroxyprolin mit Essigsäureanhydrid, das zu 28 (35%) führt, wurde auf



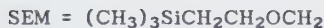
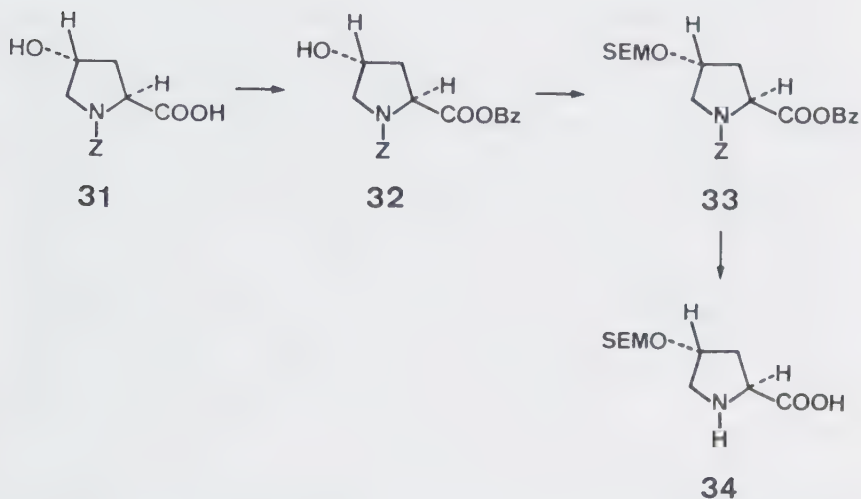
28: R = CH₃, 29: R = C₆H₁₃, 30: R = C₆H₅

die Acylierung von 4-Hydroxyprolin mit n-Heptansäure- (zu 29) und mit Benzoessäureanhydrid (zu 30) übertragen (31% und 25%). Die drei Aminosäuren 28, 29 und 30 zeigten in MeOH jedoch keine gegenüber (S)-Prolin stark erhöhte Löslichkeit.

1.1.2. (2S,4R)-4[2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]-2-pyrrolidincarbon-säure (SEMP) (34)

Das Reagens 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid (SEMCl) wurde erstmals von Lipshutz und Pegram [62] hergestellt und als Schutzgruppe für Alkohole verwendet. Wir führten SEMCl als Seitenkette an der Hydroxylgruppe von natürlichem (2S,4R)-4-Hydroxyprolin wie folgt ein: Nach Schützen der Aminogruppe mit Benzyloxycarbonyl (Z)- (zu 31, 89%) und der Carboxylfunktion mit Benzyl (Bz) (zu 32, 76%) wurde die Hydroxylgruppe mit SEMCl zu 33 umgesetzt (90%). Abspaltung der zwei Schutzgruppen (Z- und Bz) lieferte (85%) die gewünschte Aminosäure 34 (welche wir kurz SEMP nen-

nen). Diese Aminosäure erreicht die für ^{13}C -NMR-Untersuchungen erforderliche Löslichkeit in DMSO von ca. 50 mg / 2,5 ml.



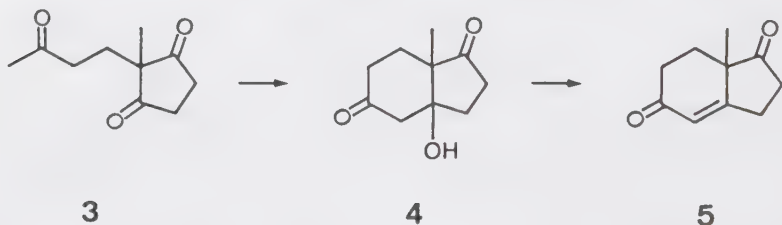
1.1.2.1. Amphiphile Eigenschaften von SEMP

In aprotischen Lösungsmitteln wie Cyclohexan, CCl_4 , CH_2Cl_2 , C_6H_6 , Et_2O , EtOAc , CH_3CN , DMF usw. bildete SEMP ein homogen viskoses Gel. Offenbar verhält sich SEMP analog zu manchen inversen Micellenbildnern [58] [59]. SEMP ist also amphiphil; es gehört zu den zwitterionischen Micellenbildnern [58] [59]. Dabei ist die Tatsache von Interesse, dass es sich um einen chiralen Micellenbildner handelt. Wir haben diese interessante Eigenschaft von SEMP nicht weiter untersucht oder ausgewertet.

2. Untersuchung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion

2.1. Die Reaktion von 3 zu 4 zu 5

Die in Gegenwart von (S)-Prolin erhaltene Enantiodifferenzierung von 3 zu 4 könnte prinzipiell auch durch ein zusätzliches Chiralitätszentrum (ausser C(2)) beeinflusst werden. In den Derivaten von (2S,4R)-Hydroxyprolin gibt

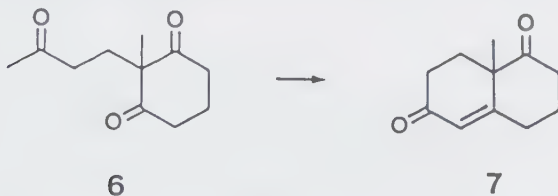


es ein Chiralitätszentrum (C(2)) wie in (S)-Prolin und daneben noch ein zusätzliches, nämlich (C(4)); das letztere ist aber relativ weit vom vermutlich primär enantio-differenzierenden Zentrum (C(2)) entfernt, so dass der Einfluss auf die Enantiodifferenzierung von 3 zu 4 klein sein dürfte. Um die Wirksamkeit von 28, 29, 30 und 34 als chirale Hilfsstoffe mit derjenigen von (S)-Prolin zu vergleichen, wurde die intramolekulare enantio-differenzierende Aldol-Reaktion 3 zu 4 zu 5 mit allen vier Hilfsstoffen unter denselben Reaktionsbedingungen (RT, DMF, 10 mol% chiraler Hilfsstoff) durchgeführt. Die dabei erhaltenen Proben von 5 (60 - 75%) zeigten 91 - 93% op (S). Die vier Hydroxyprolin-Derivate 28, 29, 30 und 34 sind daher für die enantio-differenzierende Aldolcyclisierung ebenso gute chirale Hilfsstoffe wie (S)-Prolin (vgl. Kap. 1.1.).

2.2. Lösungsmittel-Effekt bei der Reaktion von 6 zu 7

Alle bisher in der Literatur beschriebenen mechanistischen Vorstellungen gehen von Übergangszuständen aus, deren spezifische Atomanordnungen durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert werden. Es können sich aber auch starke intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxyl- oder Carboxylgruppen und Akzeptor-Lösungsmitteln wie DMSO, DMF und HMPT bilden [63] [64]. Ob intramolekulare Wasserstoffbrücken die Enantiodifferenzierung beeinflussen, kann durch eine Untersuchung dieser Reaktion in verschiedenen, u.a. auch unpolaren Lösungsmitteln abgeklärt werden. Eine solche Untersuchung ist allerdings wegen der Unlöslichkeit von (S)-Prolin in unpolaren Lösungsmitteln nicht möglich.

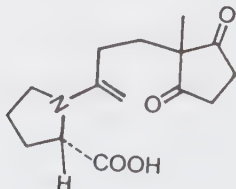
Unsere Untersuchungen der Reaktion 6 zu 7 wurden mit 20 mol% SEMP als chiralem Hilfsstoff in verschiedenen Lösungsmitteln unter stets gleichen



Bedingungen (20°, 48 Std.) durchgeführt. Eine vollständige Abtrennung des Produkts 7 von unreagiertem Edukt 6 mittels präparativer LC gelang nicht. Das als Zwischenprodukt zweifellos auftretende Hydroxydiketon 12 konnte nicht nachgewiesen werden. Nur die nach GC reinen Fraktionen an 7 wurden vereinigt und ausgemessen, d.h. die Fraktionen mit Gemischen von 6

und 7 wurden verworfen. So waren die Ausbeuten an isoliertem 7 zwischen 10 und 28%. Für die Reaktionen in den verschiedenen Lösungsmitteln wurden die folgenden op-Werte des jeweils isolierten Präparates erhalten: i-PrOH 43%, Cyclohexan 45%, C₆H₆ 49%, Toluol 52%, CH₂Cl₂ 60%, CHCl₃ 62%, (CH₂Cl)₂ 64%, THF 64%, (1:10)-DMSO/CHCl₃ 66%, CH₃NO₂ 68%, CH₃CN 71% und DMSO 75%. Diese op-Werte des in unpolaren Lösungsmitteln erhaltenen Reaktionsproduktes 7 waren nie grösser als 52%, obwohl die op-Werte bei der LC durch einen zuvor nicht bekannten chromatographischen EE-Effekt (s. Teil II dieser Dissertation) jeweils um ca. 10% (separat bestimmt) erhöht worden waren. Diese op-Abhängigkeit des Produktes vom Lösungsmittel, in dem die Reaktion durchgeführt wurde, zeigt, dass aprotisch dipolare Lösungsmittel für die intramolekulare enantio-differenzierende Aldol-Reaktion nach Hajos et al. geeigneter sind.

In der Literatur wird die Enamin-Zwischenstufe 35 von den meisten



35

Autoren als Schlüssel zum Mechanismus der enantio-differenzierenden Aldolcyclisierung von 3 betrachtet [34] [35] [36] [37]. Man nimmt an, dass die Enamingruppe bei ihrer C,C-Verknüpfung zwischen den beiden diastereotopen Carbonylgruppen unterscheiden kann. Es werden Übergangszustände

(vgl. Teil B, Kap. 1.2.2.) postuliert, bei denen jeweils die zum Hauptenantiomeren führende ÜZ-Konformation besser durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert wird als die ÜZ-Konformation, die zu dem im geringeren Ausmass gebildeten Enantiomeren führt. Da in unpolaren Medien intramolekulare Wasserstoffbrücken eher gefördert werden als in aprotischen dipolaren Lösungsmitteln [64], ist in unpolarerer Lösungsmitteln (z.B. CH_2Cl_2 , C_6H_6) eine höhere Enantiodifferenzierung als in polaren Lösungsmitteln (DMF, DMSO) zu erwarten. Unsere Experimente widerlegen jedoch diese Erwartung, sind also Evidenz gegen eine Rolle des Zwischenproduktes 35 bei der Enantiodifferenzierung in der Reaktion von 3 zu 4.

3. Verfolgung der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie

3.1. Allgemeines

Die Reaktionsverfolgungen von 3 zu 4 und von 4 zu 5 wurden in Gegenwart von 1 mol. equ. SEMP (34) in (D_6)-DMSO durchgeführt. Im Folgenden werden nur Signale im Bereich von 70 - 230 ppm diskutiert, da diejenigen im aliphatischen Bereich für Schlussfolgerungen zu kompliziert waren.

3.2. Der Reaktionsverlauf von 3 zu 4

Mit einem 50,4 MHz-Spektrometer beobachtete man nach der Reaktion zwischen 3 und 34 in einer 0,11 M (D_6)-DMSO-Lösung beider Komponenten während 4 Std. bei 23° das gleiche Spektrum, wie nach der Reaktion (gleiche Bedingungen) zwischen 4 und 34. Um die Messempfindlichkeit zu erhöhen und um eine möglichst hohe Konzentration von Zwischenprodukten zu erzeugen, haben wir die Verfolgung der Reaktion von 3 zu 4 mit einem Hochfeldgerät (100,8 MHz) in 0,34 M (D_6)-DMSO-Lösung (noch keine Gel-Bildung) während 30 Min. bei 37° durchgeführt, wobei sechs Spektren in Abständen von jeweils 5 Min. gemessen wurden.

In der Zeit zwischen 0 und 5 Min. wurden, ausser den Signalen von 3, 4, 43 (s. Kap. 3.3.) und 44 (s. Kap. 3.3.), die folgenden neuen Signale beobachtet: 206,7; 172,6; 93,2 (OCH_2O); 74,6 ($C(4')$) (s. Pfeile in Fig. 1). Das Signal bei 206,7 ppm ist ohne Zweifel einer Carbonylgruppe zuzuordnen. Wenn das N-Atom von 34 die Carbonylgruppe der Seitenkette von 3 angegriffen hätte, dann müsste man die Signale der beiden Carbonylgruppen am Cyclopentandionring beobachten können. Das Signal der Carbonylgruppen des Cyclopentandionringes von 3 erscheint bei 215,8 ppm und in diesem Bereich sind keine neuen Signale sichtbar. Die chemische Verschiebung der Carbonylgruppe in der 3-Oxobutylkette von 3 beträgt aber 207,1 ppm. Das

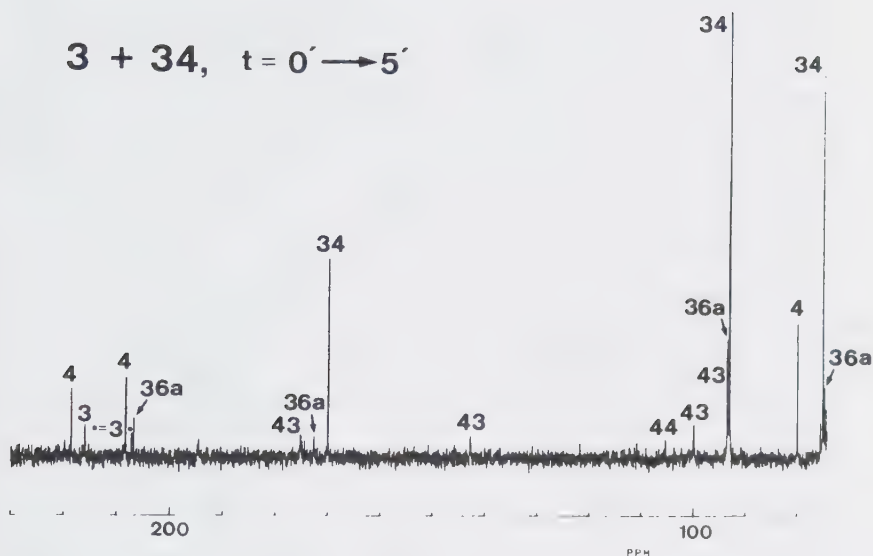
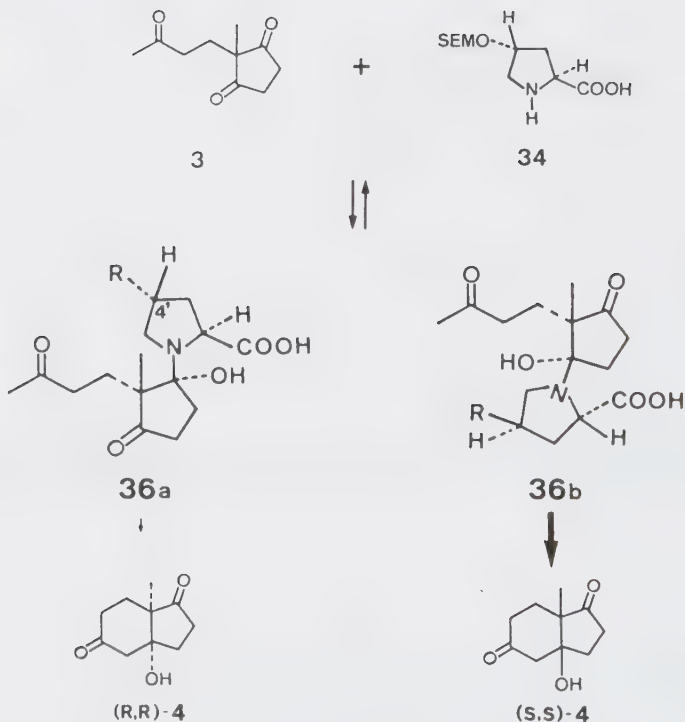


Fig. 1

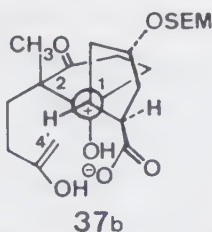
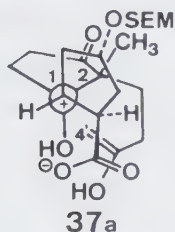
neue Signal bei 206,7 ppm dürfte also der Carbonylgruppe in der Seitenkette eines neuen Zwischenproduktes zuzuordnen sein. (Die Signale der Carbonylgruppen von **4** im 5-Ring sieht man bei 218,7 ppm und im 6-Ring bei 208,5 ppm.) Wir schliessen daraus, dass das N-Atom von **34** am Cyclopentandionring von **3** gegriffen hat und postulieren, dass das dadurch entstandene Carbinolamin **36a** bzw. **36b** zum Ketol (R,R)-**4** bzw. (S,S)-**4** cyclisiert. Da diese Cyclisierungsreaktion von **36a** langsamer abläuft als diejenige von **36b** (vgl. S. 40), dürften die hier beobachteten NMR-Signale auf das noch nicht cyclisierte Carbinolamin **36a** zurückzuführen sein. Wir postulieren deshalb das Auftreten des Zwischenproduktes **36a** im Verlauf der Reaktion von **3** zu **4**.



Das ^{13}C -NMR-Signal der noch vorhandenen 5-Ring-Carbonylgruppe von **36a** überlappt vermutlich mit demjenigen der 5-Ring-Carbonylgruppe in entweder **3** oder **4**. Das Signal bei 172,6 ppm wird der Carboxylgruppe des Prolingerüsts in **36a** zugeordnet.

Aus **36a** und **36b** lassen sich im Rahmen einer plausiblen Modellvorstellung die beiden konkurrierenden, diastereomeren, zwitterionischen Übergangszustände **37a** und **37b** (Newman-Blick entlang der

N,C(1)-Bindung) ableiten⁷⁾, welche bei der Cyclisierung **3** zu **4** durchlaufen werden. Die Konformation in **37a** und **37b** um die N,C-Bindung ist so gestaffelt, dass die Carboxylatgruppe am nächsten zur OH-Gruppe des Enols zu liegen kommt. Die in **37a** und **37b** angegebene Konfiguration des N-Atoms ist bevorzugt, sofern die Carboxylatgruppe am Pyrrolidin-Ring äquatorial steht. Die Cyclisierung von **37a** bzw. **37b** zu **4** lässt sich als



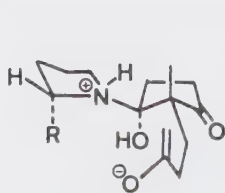
intramolekularer S_N2 -Angriff des Enol-C(4')-Atoms der Seitenkette an C(1) des 5-Ringes formulieren, wobei das protonierte SEMP-N-Atom als Abgangsgruppe und die Carboxylatgruppe als interne Base [65] für die Abstraktion des Enol-H-Atoms fungieren. Modellbetrachtungen zeigen, dass der Pyrrolidin-Ring in **37a** deutlich näher über dem quartären C(2)-Atom liegt als in **37b**, d.h. **37a** erfährt eine sterisch stärkere Hinderung. Der Übergangszustand **37b** dürfte daher bevorzugt sein.

Der eben diskutierte Cyclisierungsschritt der intramolekularen enantio-differenzierenden Aldol-Reaktion von **3** zu **4** sollte aufgrund folgender Überlegungen vom Reaktionsmedium beeinflusst sein: In protischen Lösungsmitteln wie z.B. MeOH kann die Carboxylatgruppe wegen starker

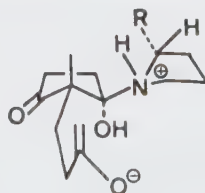
⁷⁾ Die postulierten Übergangszustände **37a** und **37b** lassen bei Modellbetrachtungen keinen Einfluss des SEMO-Substituenten (R) auf den Reaktionsablauf erkennen (vgl. Kap. 2.1.).

Solvatisierung (Wasserstoffbrücken zu den OH-Gruppen des Lösungsmittels) nicht als interne Base bei der Cyclisierung agieren. Die Konformationen der beiden konkurrierenden Übergangszustände 37a und 37b erhalten dadurch eine höhere Beweglichkeit, was eine geringere Enantiodifferenzierung bewirken sollte [16]. Aprotische polare Lösungsmittel wie CH_3CN , DMF und DMSO können die zwitterionischen Strukturen der beiden Übergangszustände stabilisieren, aber keine Wasserstoffbrücken zur Carboxylatgruppe ausbilden. In diesen Lösungsmitteln ist daher eine höhere Enantiodifferenzierung zu erwarten und wurde auch von Hajos et al. [15] so gefunden.

Benutzt man als chiralen Hilfsstoff, anstelle von (S)-Prolin bzw. SEMP, entweder (S)-Prolinol, (S)-Prolin-ester, -amide oder -amine, so könnte die Cyclisierung aus einem zu 37a bzw. 37b analogen Übergangszustand 38a bzw. 38b erfolgen. Der Übergangszustand 38a bzw. 38b benötigt für den



38a



38b

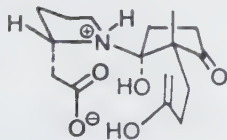
$\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}, \text{COOEt}, \text{CON}(\text{Et})_2, \text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$ usw.

Cyclisierungsschritt keine interne Base. Dadurch wird hier die Beweglichkeit der beiden konkurrierenden Übergangszustände erhöht, was zu einer geringeren Enantiodifferenzierung führt [16]. Die Untersuchungen von Hajos et al. [15] und Yamada et al. [24] zeigten, dass diese Enantiodifferenzierung unter solchen Umständen tatsächlich (auf weniger als 40% op (S)) abgenommen hatte.

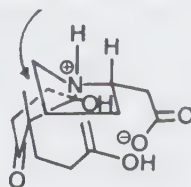
Die Evidenz für die von uns diskutierten Übergangszustände der Cyclisierung 3 zu 4 stammt von unseren Experimenten mit SEMP als chiralem Hilfsstoff. Da eine Beteiligung der SEMO-Seitenkette an der Enantiodifferenzierung in unserem Modell nicht wahrscheinlich ist⁷⁾, nehmen wir an, dass die hier entwickelte Modellvorstellung auch für die chiral katalytische Wirkung von (S)-Prolin (bzw. der anderen (S)-Prolin-ähnlichen Aminosäuren 28, 29, 30) auf die Reaktion 3 zu 4 gültig ist.

Bei der Cyclisierung von 3 zu 4 mit (S)-Homoprolin als chiralem Hilfsstoff postulieren wir aus analogen Gründen die beiden Übergangszustände 39a und 39b: Addition des N-Atoms an eine der 5-Ring-Carbonylgruppen von 3 und Cyclisierung durch einen S_N2 -Angriff des nukleophilen Enolat- α -C-Atoms, wobei das Enolat wiederum durch die Basen-Wirkung der Carboxylatgruppe erzeugt wird. Modellbetrachtungen zeigen, dass der Übergangszustand 39a in einer für die Cyclisierung günstigen Konformation vorliegt, während in 39b eine sterische Hinderung zwischen dem Pyrrolidinring und der enolisierten Seitenkette erkennbar ist.

sterische Hinderung



39a



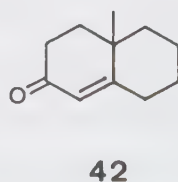
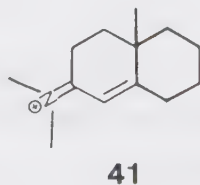
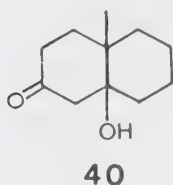
39b

Von den beiden Übergangszuständen 39a und 39b müsste daher 39a bevorzugt sein. Er führt nach der Cyclisierung zu (R)-5, was experimentell - bei

der Verwendung von (S)-Homoprolin für die Cyclisierung von 3 zu 4 - tatsächlich von Fürst et al. [23] gefunden wurde.

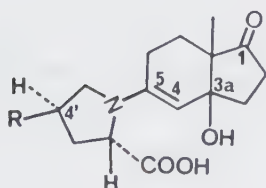
3.3. Der Reaktionsverlauf von 4 zu 5

Bei der Dehydratisierung von 40 zu 42 in Gegenwart von verschiedenen primären (z.B. Ethoxyethylamin) und sekundären (z.B. Pyrrolidin und (S)-Prolin) Aminen konnten Spencer et al. [66] ihren aus kinetischen Untersuchungen postulierten Enamin-Mechanismus durch Isolierung bzw. Identifizierung von 41 stützen.

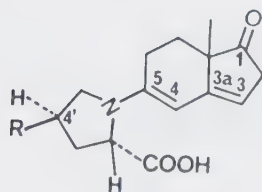


Die Struktur von 4 ist derjenigen von 40 sehr ähnlich; beide sind bicyclische β -Hydroxyketone. Es ist daher auch anzunehmen, dass die Reaktion von 4 zu 5 in Gegenwart von 34 über Enamin-Zwischenprodukte abläuft. Theoretisch sind die drei Zwischenprodukte 43, 44 und 45 zu erwarten. Sie unterscheiden sich in der Zahl ihrer olefinischen C-Atome, so dass als analytische Methode zu einer allfälligen Identifizierung der drei Zwischenprodukte die ^{13}C -NMR-Spektroskopie in Frage kommt. Wir haben daher die Reaktion von 4 mit 34 (1:1 mol-Verhältnis) im ^{13}C -NMR-Spektrometer verfolgt und zwei so erhaltene Spektren einerseits mit denjenigen aus der

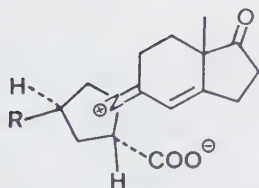
analog verfolgten Reaktion von 5 mit 34, anderseits mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum des separat hergestellten Immonium-perchlorates 46 verglichen.



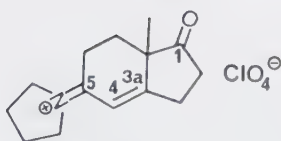
43



44



45



46



In den folgenden Spektralbeschreibungen stammen die chemischen Verschiebungen von PND-Spektren, die up- bzw. dn-Information von DEPT-Spektren. In den Figuren 2, 3 und 4 sind die PND-Spektren abgebildet.

Im Zeitabschnitt von 0 - 60 Min. sind die folgenden neuen ^{13}C -NMR-Signale sichtbar: bei 219,9 (C(1)), 175,2 (-COOH), 142,6 (C(5)), 99,9 (up, C(4)), 93,4 (dn, OCH₂O), 75,5 (C(3a)) und 74,2 ppm (up, C(4')) (s. Pfeile in Fig. 2); sie passen gut auf ein Zwischenprodukt mit der Struktur 43.

Im Zeitabschnitt 60 - 150 Min. sind die folgenden neuen ^{13}C -NMR-Signale sichtbar: 218,7 (C(1)); 174,8 (-COOH); 145,6 (C(3a) od. C(5)); 145,0 (C(3a) od. C(5)); 105,6 (up, C(3) od. C(4)); 93,4 (dn, OCH_2O); 90,8 (up, C(3) od. C(4)); 74,1 (up, C(4')) (s. Pfeile in Fig. 3); sie passen auf ein Zwischenprodukt mit der Struktur 44.

Die Verbindung 44 bildete sich auch direkt aus dem Endion 5 und 34 (s. Pfeile in Fig. 4).

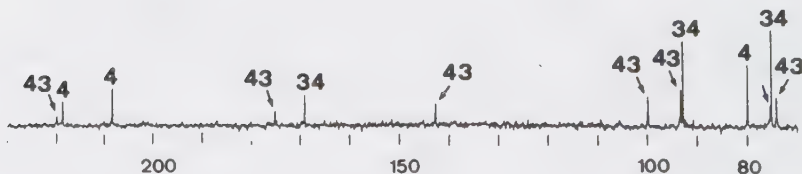


Fig. 2

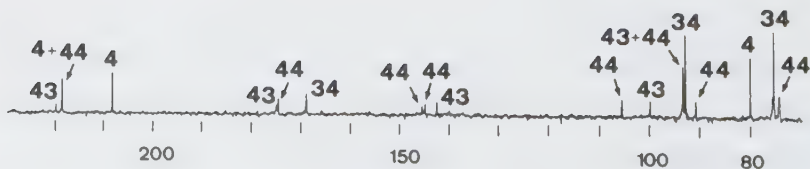
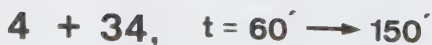


Fig. 3

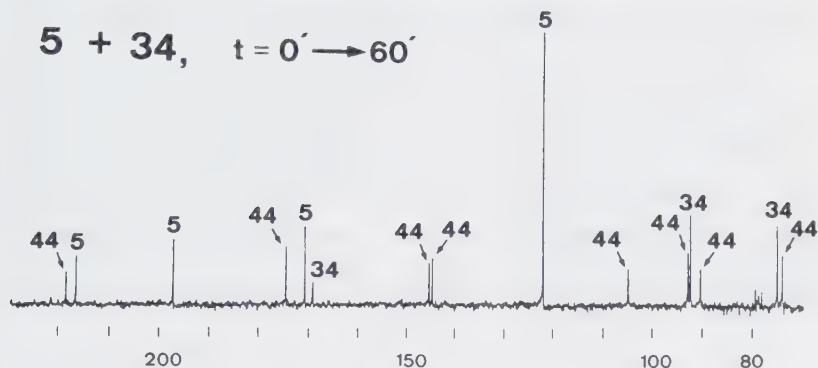


Fig. 4

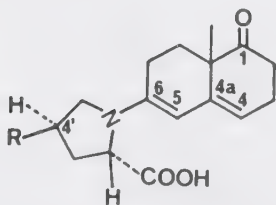
Das intermediäre Auftreten des Immonium-carboxylates 45 wird durch einen Vergleich der ^{13}C -NMR-Signale des 5-Ring-Carbonyl-C-Atoms und der olefinischen C-Atome mit den entsprechenden Signalen des Immonium-perchlorates 46 ausgeschlossen, wobei wir annehmen, dass sich die ^{13}C -NMR-Spektren von 45 und 46 sehr ähnlich sein sollten. Die Verbindung 46 besitzt drei olefinische C-Atome mit Signalen bei 178,9 (s, C(5)), 171,3 (s, C(3a)) und 115,1 (d, C(4)) ppm sowie ein Carbonyl-C mit einer chemischen Verschiebung von 214,3 (s, C(1)) ppm. Keines dieser Signale konnte bei der Reaktionsverfolgung von 4 zu 5 beobachtet werden.

3.4. Der Reaktionsverlauf von 6 zu 7

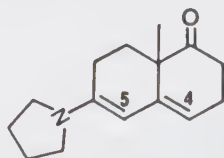
Die Verfolgung der Reaktion des 6-Ring-ketons 6 zu 7 wurde unter ähnlichen experimentellen Bedingungen wie im Falle des 5-Ringketons 3 zu 4

durchgeführt. Auch hier wurde die Struktur eines Zwischenproduktes auf Grund einiger ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale postuliert.

Im Gegensatz zur Reaktion von 3 zu 4 konnte bei der Reaktion von 6 bzw. von 12 zu 7 nur ein einziges Zwischenprodukt beobachtet werden. Lässt man 7 mit 34 reagieren, so entsteht dasselbe Produkt, dem wir die Struktur eines Enamins 47 zuschreiben. Dass Strukturen vom Typus 47 möglich sind, ist durch die Herstellung [67] von 48 aus 7 und Pyrrolidin



47

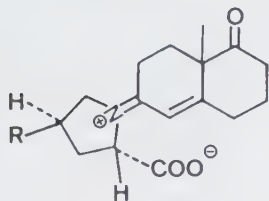


48

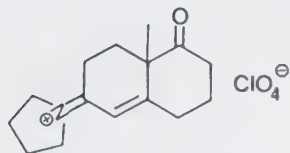
belegt. Bei der Reaktionsverfolgung von 6 zu 7 beobachteten wir die folgenden ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, welche die Struktur von 47 belegen: ^1H -NMR: 4,76 (s, H-C(5)); 5,14 - 5,26 (br s, H-C(4)); ^{13}C -NMR: 214,6 (C(1)); 175,0 (-COOH); 142,0 (C(4a) od. C(6)); 139,9 (C(4a) od. C(6)); 112,3 (C(4) od. C(5)); 95,7 (C(4) od. C(5)); 93,4 (OCH₂O); 74,2 (C(4')). Die chemischen Verschiebungen der beiden olefinischen H-Atome in 47 sind denjenigen von 48 sehr ähnlich (48: 4,78 (s, H-C(5)) und 5,18 (t, H-C(4))) [67].

Das zu 41 analoge Zwischenprodukt 49 konnte aber nicht beobachtet werden. Wenn es aufgetreten wäre, so hätte man es durch Vergleich mit dem

^{13}C -NMR-Spektrum des separat hergestellten Immonium-perchlorates 50 erkennen müssen.



49

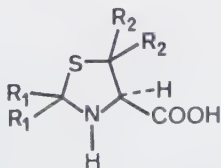


50

4. Reaktion des Triketons 3 bzw. 6 mit (R)-Cystein

Wir wollten den sterischen Einfluss der Substituenten neben der Amino- und der Carboxylgruppe auf die Enantiodifferenzierung von 6 zu 7 untersuchen.

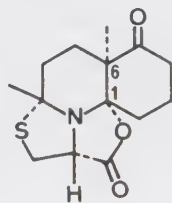
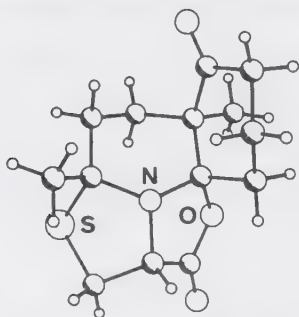
Dazu verwendeten wir (4R)-2,2-Dimethyl- (51) und (4R)-5,5-Dimethyl-4-thiazolidincarbonsäure (52) [68] als chirale Hilfsstoffe. Während mit



51: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$; 52: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$

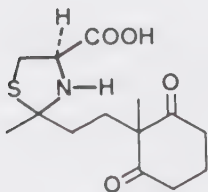
52 (0,4 Moläquiv.) nur 7 (75% op, nach Arbeitsvorschrift von Exper. 5.) entstand, so isolierten wir nach der Reaktion mit 1 Moläquiv. 51 ein neuartiges Produkt 53. Dieses Produkt bildete sich auch aus 6 und (R)-Cystein

in DMSO (90%, ^1H -NMR-rein). Die Konstitution und die relative Konfiguration von **53** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse⁸⁾ festgestellt (die absolute ist durch (R)-Cystein gegeben). Bemerkenswert ist, dass das

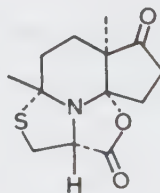


53

chirale Zentrum an C(6) die (R)-Konfiguration besitzt, dies im Gegensatz zur (S)-Konfiguration an diesem C-Atom des durch die Katalyse von (S)-Prolin und von SEMP erhaltenen Aldol-Produktes **7**.



54



55

Weil die Reaktion von Aldehyden und Ketonen mit (R)-Cystein die entsprechenden (4R)-Thiazolidincarbonsäuren [68] liefert, ist anzunehmen, dass die Bildung von **53** über das Zwischenprodukt **54** abläuft. Dadurch

⁸⁾ Sie wurde in unserem Laboratorium für Röntgenstrukturanalytik ausgeführt. Die genauen Strukturdaten sind bei Dr. J. H. Bieri erhältlich.

können die beiden, nun diastereotopen, Carbonylgruppe am Cyclohexandionring differenziert werden. Die entsprechende tetracyclische Verbindung 55 (23%) wurde auch aus dem Triketon 3 und (R)-Cystein hergestellt. Die Verbindungen 53 und 55 könnten von synthetischer Bedeutung, z.B. als chirale Synthone sein.

E: EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Bemerkungen

Die im Folgenden beschriebenen Methoden, Konventionen, Reinheitskriterien und Abkürzungen finden bei der Beschreibung der Experimente und der Wiedergabe analytischer und spektroskopischer Daten Verwendung.

1.1. Chromatographische Methoden

1.1.1. Präparative Niederdruck-Flüssigchromatographie (LOBAR-Chrom.)

Geräte:	"Lobar"-Fertigsäule der Firma Merck gekoppelt mit einer Ismatec-Pumpe und Waters Associates Differential-Refraktometer R401.
Trägermaterial:	Kieselgel LiChroprep Si 60, Korngrösse 40-63 µm.
Säule:	Lobar-Säule A, 240 x 11 mm, Lobar-Säule B, 310 x 25 mm.
Beschreibung:	LOBAR-A (Laufmittel, Fluss in ml/Min.), LOBAR-B (Laufmittel, Fluss in ml/Min.).

1.1.2. Präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie (präp. HPLC)

Geräte: 870 Pump Module der Firma Du Pont Instruments
und Waters Associates Differential-Refraktometer R403.

Säule: Zorbax SIL (25 cm x 21,2 mm, Korngrösse 5-6 μm)

Beschreibung: präp. HPLC (Laufmittel, Fluss in ml/Min.).

1.1.3. Analytische Gaschromatographie

Geräte: Hewlett-Packard 5880 A Gaschromatograph
mit Flammenionisationsdetektor.

Säule: Kapillarsäule OV-1 (23 m x 0,3 mm).

Träger: Wasserstoff.

Beschreibung: GC (OV-1).

1.2. Spektroskopische Daten

1.2.1. Ultravioletspektren (UV)

Gerät: Uvikon 810.

Beschreibung: UV (Lösungsmittel): Wellenlänge der Maxima
in nm (molare Extinktion ϵ).

1.2.2. Infrarotspektren (IR)

Geräte: Perkin-Elmer 257 und Perkin-Elmer 298

Beschreibung: IR (Medium): Wellenzahl in cm^{-1} und
Intensität (Interpretation).

Abkürzungen: s = stark, m = mittel, w = schwach.

1.2.3. ^1H -Kernresonanzspektren (^1H -NMR)

Geräte:	Bruker WH-400 (400 MHz), Varian XL-200 (200 MHz), Varian EM-390 (90 MHz), Varian FT-80 (80 MHz).
Beschreibung:	^1H -NMR (Frequenz, Lösungsmittel): δ -Werte in ppm (Multiplizität, Kopplungskonstante(n) in Hz, aus dem Integral abgeleitete Protonenzahl H, Interpretation).
Abkürzungen:	s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quartett, m = Multiplett (angegeben als δ -Bereich), br. = breit.

1.2.4. ^{13}C -Kernresonanzspektren (^{13}C -NMR)

Geräte:	Varian XL-200 (50,4 MHz), Varian XL-100 (25,2 MHz), Varian FT-80 (20 MHz).
Beschreibung:	^{13}C -NMR (Frequenz, Lösungsmittel): δ -Werte in ppm (Multiplizität, Interpretation).

Die chemischen Verschiebungen stammen aus Protonen-entkoppelten Spektren, die Multiplizitäten aus "off-resonance" Spektren.

1.3. Optische Drehung

Gerät:	Perkin-Elmer Mod. 241 Polarimeter.
Beschreibung:	$[\alpha]_{\lambda}^T$ (Konzentration, Lösungsmittel).

Die optischen Drehungen wurde in thermostatisierten 10 cm-Zellen gemessen.

1.3.1. Einwaagen

Einwaage A: Transfer eines Teils der KR-destillierten
Probe in das tarierte Messkölbchen.

1.4. Sonstige Angaben

Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden auf einem Mettler-Schmelzpunkttisch mit Mikroskop (FP5+FP52) bestimmt.

Ausgangsmaterialien stammen von den Firmen Fluka AG und Merck AG. Chemikalien der Qualitäten puriss. bzw. purum wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle bei den Reaktionen verwendeten Lösungsmittel wurden getrocknet. Von bekannten Verbindungen sind nur die noch nicht bekannten Eigenschaften beschrieben.

1.5. Serviceleistungen

Elementaranalysen und IR-Spektren stammen aus dem Mikrolabor (Leitung: H. Frohofer), die Röntgenstrukturanalyse aus dem Laboratorium für Röntgenstrukturanalytik (Leitung: Dr. J. H. Bieri), die 200 MHz-¹H- sowie die ¹³C-NMR-Spektren aus der Kernresonanzabteilung (Leitung: Prof. W. von Philipsborn) des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Zürich.

2. Herstellung von (2S,4R)-4-[2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]-2-pyrrolidincarbonsäure (SEMP) (34)

2.1. (2S,4R)-1-Benzylloxycarbonyl-4-[2-(trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]-2-pyrrolidincarbonsäure-benzylester (33)

Nach der allgemeinen Methode der 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethylierung für Alkohole (Lipshutz und Pegram [71]) wurde eine Lösung von 3,55 g (10,0 mmol) (2S,4R)-1-Benzylloxycarbonyl-4-hydroxy-2-pyrrolidincarbonsäure-benzylester (32) [69] [70], 6,8 ml (40,0 mmol) Diisopropylethylamin und 4,43 g (25,0 mmol) 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid (SEMCl) [71] (Fluka) in 10 ml CH_2Cl_2 140 Min. unter Ar bei 40° (Ölbadtemp.) gerührt. Die CH_2Cl_2 -Lösung wurde 3 mal mit je 25 ml 10% HOAc ausgewaschen und die vereinigten HOAc-Phasen 2 mal mit je 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen wurden 3 mal mit je 25 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 10 ml EtOAc auf 20 g Kieselgel aufgetragen und mit 200 ml EtOAc eluiert. Das nach Einengen anfallende Öl wurde mit LOBAR-B ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{EtOAc}$ 4:1, 7,0 ml/Min.) chromatographiert, wobei nach Trocknen der Hauptfraktion 4,38 g (90%) 33 als farbloses Öl anfiel. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39,1^\circ$ ($c = 1,07$, MeOH). UV (EtOH): 257 (450). IR (CHCl_3): 1745s, 1700s, 1060s, 1025s, 860s, 835s. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD , 23°, zwei Rotamere im Verhältniss 1:1,3): 7,34-7,24 (m, 10H, 2 $\text{H}_5\text{-Ar}$); 5,17 und 5,13 (1:1,3, beide d, $J=1\&2$, 2H, (N) COOCH_2Ph); 5,02 und 5,01 (1:1,3, beide s, 2H, (C) COOCH_2Ph); 4,69 und 4,68 (1:1,3, beide s, 2H); 4,45 (t, $J = 8$, 1H); 4,39-4,27 (br s, 1H); 3,65-3,53 (m, 4H); 2,51-2,31 und 2,17-1,97 (1:1,3,

beide m, je 1H); 0,92-0,87 (m, 2H, SiCH₂); 0,01 und -0,01 (1:1,3 beide s, 9H, 3 CH₃Si). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃, 32°, zwei Rotamere): 172,0 (s, (C)COO-); 154,5 und 153,9 (beide s, (N)COO-); 136,2 (s, ar-C); 135,2 (s, ar-C); 128,2, 128,0, 127,9, 127,7, 127,6, 127,4, und 127,2 (ar-C); 93,4 (t, OCH₂O); 74,6 und 73,6 (beide d, C(2)); 66,7 (t); 66,4 (t); 65,1 (t); 57,8 und 57,6 (beide d, C(4)); 52,2 und 52,0 (beide t, C(5)); 36,7 und 35,7 (beide t, C(3)); 17,7 (t, SiCH₂); -1,8 (q, CH₃Si).

C₂₆H₃₅NO₆Si (485,66) Ber. C 64,30 H 7,26 N 2,88%

Gef. C 64,20 H 7,18 N 3,09%

2.2. (2S,4R)-4-[2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]-2-pyrrolidincarbonsäure (SEMP) (34)

Eine Lösung von 3,01 g (6,20 mmol) 33 in 15 ml i-PrOH wurde zweimal mit je 0,55 g 5% Pd/C bei Normaldruck unter H₂ gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit 10 ml i-PrOH gewaschen. Der beim Einengen des Filtrates anfallende feste Rückstand wurde auf einer Fritte mit kaltem Aceton sorgfältig gewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 1,38 g (85%) ¹H- und ¹³C-NMR-reines 34 als farblosen Festkörper, Smp. 102 - 110° (Zers.). Eine Umkristallisation war wegen Gel-Bildung (s. Ende dieses Exper.) nicht möglich. $[\alpha]_D^{20} = -41,2^\circ$ (c = 0,51, MeOH) - IR (KBr): 1620s, 1400s, 1100s, 1055s, 1030s. - ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 4,78 (s, 2H, OCH₂O); 4,57-4,53 (br s, 1H, H-C(4)); 4,18 (dd, J = 10, 8, 1H, H-C(2)); 3,72 (t, J = 8, 2H, CCH₂O); 3,54-3,43 (m, 2H, 2H-C(5)); 2,65-2,53 und 2,23-2,09 (beide m, je 1H, 2H-C(3)); 1,00 (t, J = 8, 2H,

SiCH₂); 0,09 (s, 9H, 3 CH₃Si). - ¹³C-NMR (20 MHz, CD₃OD): 173,9 (s, -COO-); 94,5 (t, OCH₂O); 76,4 (d, C(4)); 66,4 (t, CH₂-C₂H₂-O); 61,3 (d, C(2)); 51,9 (t, C(5)); 36,8 (t, C(3)); 18,8 (t, SiCH₂-); -1,2 (q, CH₃Si).

C₁₁H₂₃NO₄Si (261,40) Ber. C 50,54 H 8,87 N 5,36%

Gef. C 50,71 H 8,72 N 5,19%

Wenn 34 in Cyclohexan, CCl₄, CH₂Cl₂, CHCl₃, C₆H₆, PhCH₃, EtOAc, Essigsäure-pentylester, (i-Pr)₂O, THF, Dioxan, Cyclohexanon, CH₃CN oder DMF auf 50° erhitzt wurde, so entstanden farblose klare viskose Gele. Auf RT abgekühlt, bewegten sich diese auch im umgedrehten Reagensglässchen nicht. Erst bei Erhöhung der Temperatur wurden sie graduell beweglicher.

2.3. Direkte Herstellung von 33 aus Hydroxyprolin (56)

Durch Benzoxycarbonylierung und danach Benzylierung nach [69] [70] erhielt man aus 1,97 g (15,0 mmol) 56 den rohen (2S,4R)-1-Benzyl-oxy-carbonyl-4-hydroxy-2-pyrrolidincarbonsäure-benzylester (32), der ohne Isolierung nach Exper. 2.1 in 33 umgewandelt wurde. Nach präp. HPLC (4% CH₃CN/CH₂Cl₂, 16 ml/Min.) entstand 3,49 g (48% Ausbeute über alle drei Schritte aus 56) 33 als farbloses Öl mit Spektraleigenschaften wie in Exper. 2.1 beschrieben, $[\alpha]_D^{20} = -39,6^\circ$ (c = 1,012, MeOH).

3. Herstellung anderer Derivate von Hydroxyprolin (56)

3.1. (2S,4R)-4-Acetoxy-2-pyrrolidincarbonsäure (28)

Die Verbindung 28 wurde nach [73] hergestellt (35%). IR (KBr): 1730s, 1625s, 1590m, 1400m, 1385s. - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 5,40-5,36 (br s, 1H, H-C(4)); 4,17 (dd, $J = 10, 8$, 1H, H-C(2)); 3,66-3,57 und 3,44-3,37 (beide m, je 1H, 2H-C(5)); 2,50-2,47 und 2,35-2,27 (beide m, je 1H, 2H-C(3)); 2,08 (s, 3H, CH_3).

3.2. (2S,4R)-4-n-Heptanoyloxy-2-pyrrolidincarbonsäure (29)

Unter Verwendung der Vorschrift zur Synthese vom 28 nach [73] wurden innerhalb von 15 Min. 25,93 g (107,0 mmol) n-Heptansäureanhydrid zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 3,31 g (25,2 mmol) 56 und 4,3 g 70% HClO_4 (60,0 mmol HClO_4) in 50 ml n-Heptansäure getropft. Nach 5/4 Std. bei RT wurde 1,0 ml H_2O zugegeben, das Gemisch nach einer weiteren Std. erneut mit Eis gekühlt und dann mit 5,90 g (80,0 mmol) n-Butylamin versetzt. Nach 5 Min. wurde die Lösung in 950 ml Et_2O gegossen. Das ausgeschiedene Öl verfestigte sich bei 0° . Aus dem durch Filtration und Waschen mit Et_2O als farblose Kristalle gewonnenen Rohprodukt wurde durch zweimaliges Umkristallisieren aus 95% EtOH 1,88 g (31%) analysenreines 29 als farblose Nadeln isoliert. - Smp. $196 - 206^\circ$ (Zers.) - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 25,5^\circ$ (c 1,02, 50% wäss. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) - IR (KBr): 1735s, 1620s, 1585s, 1420m, 1380m. - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 5,48-5,38 (br s, 1H, H-C(4)); 4,19 (dd, $J = 10, 8$, 1H, H-C(2)); 3,72-3,58 und 3,49-3,38 (beide m, je 1H, H_{si} und

H_{re} -C(5)); 2,60-2,22 (m, 2H, 2H-C(3)); 2,39 (t, J = 8, 2H, CH₂COO); 1,72-1,52 (br m, 2H, CH₂CH₂COO); 1,34 (br s, 6H); 1,02-0,86 (br m, 3H, CH₃).

C₁₂H₂₁NO₄ (243,30) Ber. C 59,24 H 8,70 N 5,76%

Gef. C 59,07 H 8,93 N 6,02%

3.3. (2S,4R)-4-Benzoyloxy-2-pyrrolidincarbonsäure (30)

Eine Lösung vom 5,00 g (22 mmol) Benzoessäureanhydrid in 20 ml CH₂Cl₂ wurde innerhalb von 10 Min. in eine mit Eiswasser gekühlte Lösung von 0,86 g 70% HClO₄ (6,0 mmol) und 0,67 g (5,0 mmol) 56 in 10 ml CH₃CN getropft. Das anfänglich trübe, dann hellgrüne Gemisch wurde nach 16 Std. mit 0,2 ml H₂O versetzt, nach 2 Std. Kühlen auf 0° mit 0,8 ml (8 mmol) n-Butylamin behandelt und nach kurzem Rühren mit 250 ml Et₂O verdünnt. Das ausgeschiedene Öl verfestigte sich bei 0°. Absaugen und Waschen mit Et₂O und CH₂Cl₂ lieferten 1,60 g (90%) farblosen Festkörper. Zweimaliges Umkristallisieren aus H₂O und Trocknen ergab 0,29 g (25%) analysenreines 30 als farblose Nadeln, Smp. 188-223° (Zer.) ([74] 220°). - $[\alpha]_D^{22} = -5,7^\circ$ (c 1,21, H₂O) ([74] - 5,4°) - IR (KBr): 1725s, 1630s, 1405m, 1385m, 710s - ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 8,06 (d, J = 8, 2H, 2H(ortho)-PhCOO); 7,64 (t, J = 8, 1H, H(para)-PhCOO); 7,50 (dd, beide J = 8, 2H, 2H(meta)-PhCOO); 5,68-5,58 (br s, 1H, H-C(4)); 4,30 (dd, J = 10, 8, 1H, H-C(2)); 3,80-3,66 und 3,64-3,50 (beide m, je 1H, H_{si}- und H_{re}-C(5)); 2,76-2,60 und 2,48-2,28 (beide m, je 1H, H_{re}- und H_{si}-C(3)).

C₁₂H₁₃NO₄ (235,24) Ber. C 61,27 H 5,57 N 5,95%

Gef. C 61,18 H 5,55 N 5,86%

4. Allgemeine Vorschrift für die enantio-differenzierende Aldolcyclisierung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion (3)

Eine Lösung von jeweils $278,8 \pm 4,4$ mg (1,5 mmol) 3 und 10 mol% Aminosäure in 2,5 ml DMF wurde unter Ar bei RT bis zum Ende der Reaktion (GC (OV 1)) gerührt. Der nach Einengen zurückgebliebene Rückstand wurde in ca. 2 ml EtOAc aufgenommen, auf 3 g SiO₂ aufgetragen und mit 50 ml EtOAc eluiert. Das eingengte Eluat versetzte man mit 30 ml C₆H₆ und 8,0 - 9,0 mg p-TsOH und erhitze 1 Std. am Wasserabscheider. Wiederholtes Abdampfen, Auftragen des Rückstands auf 3 g SiO₂, Eluieren mit 300 ml Et₂O, Einengen und LOBAR-B (n-C₆H₁₄/EtOAc 2:1, 3,0 ml/Min.) lieferte das in einer Fraktion gesammelte gesamte Produkt, das noch durch erschöpfende KRD bei 85 - 90° gereinigt wurde: 7a-Methyl-5,6,7,7a-tetrahydroindanon-5-on (5) als farbloses Öl, das beim längeren Stehen jeweils fest wurde. Der $[\alpha]_D^{25}$ -Wert wurde in 10,0 ml C₆H₆ bestimmt (Einwaage A). Die Ergebnisse der verschiedenen Ansätze sind wie folgt zusammengefasst: Aminosäure, Reaktionszeit, Ausbeute, $[\alpha]_D^{25}$ -Wert, Konzentration g/100 ml C₆H₆, op-Wert (Basis: $[\alpha]_D^{25} = + 367^\circ$ (c 1,0, C₆H₆) [15]):

(S)-Prolin, 24 Std, 75%, 337° (c = 1,00), 92% (S); SEMP, 7 Std, 68%, 329° (c = 1,02), 92% (S); (4R)-Acetoxyprolin, 120 Std, 73%, 340° (c = 1,01), 93% (S); (4R)-Heptanoyloxyprolin, 144 Std, 70%, 341° (c = 1,00), 93% (S); (4R)-Benzoyloxyprolin, 96 Std, 60%, 332° (c = 1,00), 91% (S).

5. Allgemeine Vorschrift für die enantio-differenzierende Aldolcyclisierung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexandion (**6**)

Diese Reaktion wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Eine Lösung von jeweils 176 ($\pm$ 6) mg [0,90 ($\pm$ 0,03) mmol] **6** in 2,0 ml wasserfreiem Lösungsmittel mit 10,0 μ l internem Standard $C_{13}H_{28}$ wurde in Gegenwart von 46,9 ($\pm$ 1,5) mg (20 mol%) **34** (mit $[\alpha]_D^{20} = -41,2^\circ$, $c = 0,51$, MeOH) unter Ar während 48 Std. bei 20 ($\pm$ 1) $^\circ$ gerührt. In DMSO war alles **34** innerhalb 5 Min. gelöst; in den anderen Lösungsmitteln löste sich **34** erst in Laufe der Zeit. Nach der angegebenen Reaktionszeit war aber immer alles **34** gelöst. Danach wurde die Ausbeute an **7** mittels GC (OV-1) (Response-Faktor von $C_{13}H_{28} = 1,17$) bestimmt. Der Rückstand nach dem Eindampfen wurde in 10 ml EtOAc aufgenommen und die Lösung dreimal mit je 10 ml H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Um die LOBAR-Säule der nachfolgenden Chromatographie zu schonen, wurde der braune Rückstand mit ca. 2 ml EtOAc auf eine 6 g Kieselgel-Säule aufgetragen und mit 450 ml $n-C_6H_{14}$ /EtOAc 5:1 ausgewaschen (Mit dieser Methode war die gesamte Menge an **6** und **7** zurückgewonnen worden, da weitere 10 ml Eluatlösung nach GC (OV-1) keine Spur von **6** und **7** mehr enthielten.). Das beim Einengen erhaltene Rohprodukt wurde mit LOBAR-A (ca. 200 ml, $n-C_6H_{14}$ /EtOAc 4:1, 4,0 ml/Min.) chromatographiert, wobei alle nach GC (OV-1) nur **7** (d.h. kein **6** und keine sonstige Verunreinigung) enthaltenden Fraktionen vereinigt, eingeeengt und im KR bei 100-105 $^\circ$ /0,01 Torr als farbloses viscoses Öl destilliert wurden (20 - 50 mg). Die nach GC bzw. durch Isolierung bestimmten Ausbeuten und op (S)-Werte (Basis:

$[\alpha]_D^{25} = + 100^\circ$ (c 0,901, C_6H_6) [72] für enantiomerenreines (S)-7 an (+)-8a-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1,6-dion (7) aus verschiedenen Experimenten in jeweils einem anderen Lösungsmittel sind am Ende dieses Exper. zusammengefasst. Zur Bestimmung des $[\alpha]_D^{25}$ -Wertes des Produktes aus einem Experiment wurde zwischen 15 bis 40 mg aus dem KR-Destillat herausgenommen (Einwaage A) auf 10,00 ml mit C_6H_6 verdünnt und die optische Drehung der Lösung gemessen: Nummer des Experiments, Lösungsmittel bei der Aldolcyclisierung, GC-Ausbeute, Isolierte Ausbeute, $[\alpha]_D^{25}$ -Wert, Konzentration in C_6H_6 (g/100 ml): 1, Isopropanol, 80%, 25%, $43,2^\circ$ (c = 0,148); 2, Cyclohexan, 77%, 20%, $45,1^\circ$ (c = 0,204); 3, Benzol, 65%, 17%, $49,1^\circ$ (c = 0,273); 4, Toluol, 56%, 18%, $51,8^\circ$ (c = 0,199); 5, CH_2Cl_2 , 72%, 23%, $60,4^\circ$ (c = 0,379); 6, $CHCl_3$, 62%, 21%, $61,5^\circ$ (c = 0,413); 7, $(CH_2Cl)_2$, 62%, 18%, $64,3^\circ$ (c = 0,291); 8, THF, 53%, 12%, $64,2^\circ$ (c = 0,148); 9, 10% DMSO/ $CHCl_3$, 92%, 28%, $66,2^\circ$ (c = 0,441); 10, CH_3NO_2 , 43%, 10%, $68,4^\circ$ (c = 0,152); 11, CH_3CN , 58%, 15%, $70,7^\circ$ (c = 0,239); 12, DMSO, 83%, 21%, $75,4^\circ$ (c = 0,232).

6. Verfolgung der Reaktion von 3, 4, 5, 6, 12 bzw. 7 in Gegenwart von SEMP (34) mittels NMR-Spektroskopien

6.1. Allgemeines

In allen NMR-Versuchen war (D_6)-DMSO das Lösungsmittel. Für 1H - bzw. ^{13}C -NMR-Messungen wurden 5 bzw. 10 mm Röhrchen benutzt. Für die

Zuordnungen der proton-noise-decoupling-(PND)-Signale von Zwischenprodukten während der Reaktionsverfolgungen mit ^{13}C -NMR wurden "distortionless enhancement by polarization transfer" (DEPT)-Spektren [75] anstatt off-resonance-Spektren aufgenommen, da die letzteren im vorliegenden Fall wegen zu kurzer Messdauer (5 - 60 Min.) und zu vielen Signalen für unsere Zwecke ungeeignet waren. In DEPT-Spektren erscheinen für quartäre C-Atome (d.h. ohne H) keine Ausschläge, für primäre (mit 3 H) und tertiäre C-Atome (mit 1 H) positive Ausschläge (nach oben = up) und für sekundäre C-Atome (mit 2 H's) negative Ausschläge (nach unten = dn). Beschreibung: (DEPT, Feldstärke): δ -Wert des Ausschlages (Richtung des Ausschlags (up oder dn), Interpretation).

6.2. ^{13}C -Signale der reinen Verbindungen 34, 3, 4 und 5

Bei der Zuordnung der Zwischenprodukte im Exper. 6.3. hat nur die Verbindung 34 zwei DEPT-Ausschläge bei tieferem Feld als 70,0 ppm während der ersten 4 Std. Reaktionsdauer. Zum Vergleich mit denjenigen aus der Reaktionsverfolgung erhaltenen DEPT-Spektren ist deswegen nur das DEPT-Spektrum von 34 brauchbar.

(1) SEMP (34) (PND, off-resonance, 50,4 MHz): 169,2 (s, -COO); 92,9 (t, OCH_2O); 75,2 (d, C(4)); 64,5 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 59,5 (d, C(2)); 50,1 (t, C(5)); 35,4 (t, C(3)); 17,5 (t, $\text{SiCH}_2\text{-}$); -1,4 (q, CH_3Si). SEMP 34 (DEPT, 50,4 MHz): 92,9 (dn); 75,2 (up); 64,5 (dn); 59,5 (up); 50,1 (dn); 35,4 (dn); 17,5 (dn); -1,4 (up).

(2) Triketon 3 (PND, off-resonance, 25,2 MHz): 215,8 (s, C(1) & C(3)); 207,0 (s, C(8)); 54,5 (s, C(2)); 37,0 (t, C(7)); 34,6 (t, C(4) & C(5)); 29,6 (q, C(9)); 27,8 (t, C(6)); 17,5 (q, CH₃).

(3) Ketol 4 (ee = 90% (+/3aS,7aS)) (PND, off-resonance, 50,4 MHz): 218,7 (s, C(1)); 208,5 (s, C(5)); 80,0 (s, C(3a)); 52,1 (s, C(7a)); 50,0 (t, C(4)); 36,0 (t, C(6)); 33,1 (t, C(2)); 32,0 (t, C(3)); 28,9 (t, C(7)); 13,7 (q, CH₃).

(4) Endion 5 (ee = 90% (+/7aS)) (PND, off-resonance, 50,4 MHz): 216,5 (s, C(1)); 197,2 (s, C(5)); 170,8 (s, C(3a)); 122,7 (d, C(4)); 48,2 (s, C(7a)); 35,5 (t, C(6)); 32,5 (t, C(2)); 28,7 (t); 26,3 (t); 20,0 (q, CH₃).

6.3. ¹³C-NMR-Reaktionsverfolgung von 3, 4 bzw. 5 bei 50,4 MHz

Konzentration für jedes Substrat betrug 0,11 M und die Messtemperatur war 23°. Die Signale mit chemischer Verschiebung höher als 70,0 ppm werden hier nicht angegeben.

6.3.1. Triketon 3 mit SEMP (34)

(a) PND-Spektren

(1) t = 0 - 60 Min.: 220,0; 218,7; 216,1; 208,5; 175,2; 169,2; 142,6; 99,9; 93,4; 92,9; 80,0; 75,5; 75,2; 74,2.

(2) t = 60 - 150 Min.: 220,0; 218,7; 208,5; 175,2; 174,8; 169,2; 145,6; 145,0; 142,6; 105,6; 99,9; 93,4; 92,9; 90,8; 80,0; 75,5; 75,2; 74,2; 74,1.

(3) t = 150 - 240 Min.: 220,0; 218,7; 208,5; 175,2; 174,8; 169,2; 145,6; 145,0; 142,6; 105,6; 99,9; 93,4; 92,9; 90,8; 80,0; 75,5; 75,2; 74,2; 74,1.

(b) DEPT-Spektren

(1) $t = 0 - 60$ Min.: 99,9 (up); 93,4 (dn); 92,9 (dn); 75,2 (up); 74,2 (up).

(2) $t = 60 - 180$ Min.: 105,6 (up); 99,9 (up); 93,4 (dn); 92,9 (dn); 90,8 (up); 75,2 (up); 74,2 (up); 74,1 (up).

Die Signale nach Subtraktion der Signale von 3, 4 und 34: (1) bei $t = 0 - 60$ Min.: 220,0; 175,2; 142,6; 99,9 (up); 93,4 (dn); 75,5; 74,2 (up). (2) bei $t = 60 - 150$ Min.: 220,0; 175,2; 174,8; 145,6; 145,0; 142,6; 105,6 (up); 99,9 (up); 93,4 (dn); 90,8 (up); 75,5; 74,2 (up); 74,1 (up).

6.3.2. Ketol 4 mit SEMP (34)

(1) $t = 0 - 60$ Min.: 220,0; 218,7; 208,5; 175,2; 169,2; 142,6; 99,9; 93,4; 92,9; 80,0; 75,5; 75,2; 74,2.

(2) $t = 60 - 150$ Min.: 220,0; 218,7; 208,5; 175,2; 174,8; 169,2; 145,6; 145,0; 142,6; 105,6; 99,9; 93,4; 92,9; 90,8; 80,0; 75,5; 75,2; 74,2; 74,1.

(3) $t = 150 - 240$ Min.: 220,0; 218,7; 208,5; 175,2; 174,8; 169,2; 145,6; 145,0; 142,6; 105,6; 99,9; 93,4; 92,9; 90,8; 80,0; 75,5; 75,2; 74,2; 74,1.

Die Signale nach Subtraktion der Signale von 4 und 34: (1) bei $t = 0 - 60$ Min.: 220,0; 175,2; 142,6; 99,9 ; 93,4; 75,5; 74,2; alle Signale hier werden dem Enamin 43 zugeordnet. (2) bei $t = 60 - 150$ Min.: 220,0; 175,2; 174,8; 145,6; 145,0; 142,6; 105,6; 99,9; 93,4; 90,8; 75,5; 74,2; 74,1.

6.3.3. Endion 5 mit SEMP (34)

$t = 0 - 60$ Min.: 218,7; 216,8; 197,4; 174,8; 171,0; 169,4; 145,6; 145,0; 122,7; 105,6; 93,4; 92,9; 90,8; 75,2; 74,1.

Die Signale nach Subtraktion der Signale von 5 und 34: 218,7; 174,8; 145,6; 145,0; 105,6; 93,4; 90,8; 74,1; alle Signale hier werden dem Dienamin 44 zugeordnet.

6.4. ^{13}C -NMR-Reaktionsverfolgung von 3 zu 4 bei 100,8 MHz

Die Signale mit chemischer Verschiebung bei höherem Feld als 70,0 ppm werden hier nicht angegeben. Konzentration für jedes Substrat betrug 0,34 M und die Messtemperatur war 37°. In den ersten 30 Min. wurden 6 PND-Spektren gemessen, Messdauer jeweils 5 Min.. Anschliessend wurde eine DEPT-Messung durchgeführt.

^{13}C -NMR von 3 (PND, 100,8 MHz): 215,9; 207,1; 54,5; 37,0; 34,6; 29,5; 27,8; 17,5.

(a) PND-Spektren:

(1) $t = 0 - 5$ Min.: 219,7; 218,4; 215,9; 208,1; 207,1; 206,7; 175,1; 172,6; 169,9; 142,6; 99,8; 93,4; 93,2; 92,9; 79,8; 75,5; 75,0; 74,6; 74,2; 74,1.

(2) $t = 5 - 10$ Min.: 219,7; 218,4; 208,1; 175,1; 174,7; 169,9; 145,7; 145,0; 105,2; 99,9; 93,3; 93,2; 92,9; 90,7; 79,8; 75,5; 75,0; 74,2; 74,1.

(3) $t = 10 - 15$ Min.: 218,4; 208,1; 174,7; 169,9; 145,7; 145,0; 105,2; 93,4; 92,9; 90,7; 79,8; 75,0; 74,1.

(4) $t = 15 - 20$ Min.: 218,4; 208,1; 174,7; 169,9; 145,7; 145,0; 122,6; 105,2; 93,4; 92,9; 90,8; 79,8; 75,0; 74,1.

(5) $t = 20 - 25$ Min.: 218,4; 208,1; 174,7; 169,9; 145,7; 145,0; 122,6; 105,2; 104,0; 93,3; 92,9; 90,7; 79,8; 75,0; 74,1.

(6) t = 25 - 30 Min.: 218,4; 208,1; 197,0; 174,7; 169,9; 145,8; 145,0; 122,6; 105,2; 104,0; 93,3; 92,9; 90,7; 79,8; 75,0; 74,1.

(b) DEPT-Spektrum

t = 30 - 100 Min.: 122,6 (up); 105,2 (up); 104,0 (up); 93,3 (dn); 92,9 (dn); 90,7 (up); 75,0 (up); 74,1 (up).

Hier erstmal beobachtete Signale in den ersten 5 Min. nach Subtraktion aller bekannten Signale: 206,7; 172,6; 93,2; 74,6.

6.5. Reaktionsverfolgung von 6, 12 bzw. 7

6.5.1. ¹³C-Signale der reinen Verbindungen 6, 12 und 7

(1) Triketon 6 (PND, off-resonance, 25,2 MHz): 209,7 (s, C(1) & C(3)); 206,9 (s, C(9)); 63,5 (s, C(2)); 37,8 (t, C(8)); 37,2 (t, C(4) & C(6)); 29,6 (q, C(10)); 29,4 (t, C(5)); 19,2 (q, CH₃); 17,1 (t, C(7)).

(2) Ketol 12 (ee = 0% (3aS,8aS)) [76] (PND, off-resonance, 25,2 MHz): 212,8 (s); 208,9 (s); 77,7 (s, C(4a)); 53,1 (s, C(8a)); 51,1 (t, C(5)); 37,5 (t); 35,8 (t); 33,8 (t, C(4)); 29,8 (t); 19,9 (t); 19,2 (q, CH₃).

(3) Endion 7 (ee = 70% (+/8aS)) (PND, off-resonance, 25,2 MHz): 210,7 (s, C(1)); 197,0 (s, C(6)); 166,4 (s, C(4a)); 124,6 (d, C(5)); 50,1 (s, C(8a)); 37,2 (t); 33,2 (t); 30,8 (t); 29,4 (t); 22,7; 22,5.

6.5.2. Reaktionsverfolgung mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die Versuche wurden wie bei Exper. 6.3. durchgeführt. Die Signale mit chemischer Verschiebung höher als 70,0 ppm werden hier nicht angegeben.

6.5.2.1. Triketon 6 mit SEMP (34)

(1) $t = 0 - 15$ Min.: 214,6; 211,1; 210,1; 207,3; 175,0; 169,2; 142,1; 139,9; 112,3; 95,7; 93,4; 92,9; 75,2; 74,2.

(2) $t = 0 - 30$ Min.: 214,6; 211,1; 210,1; 207,3; 175,0; 169,2; 142,1; 139,9; 112,3; 95,7; 93,4; 92,9; 75,2; 74,2.

(3) $t = 45 - 90$ Min.: 214,6; 211,1; 210,1; 207,3; 175,0; 169,2; 166,8; 142,0; 141,7; 139,9; 124,7; 112,3; 112,2; 95,7; 93,4; 92,9; 75,2; 74,2.

(4) $t = 120 - 270$ Min.: 214,6; 211,1; 197,3; 175,0; 169,2; 166,8; 142,1; 141,7; 139,9; 124,7; 112,3; 112,2; 95,7; 93,4; 92,9; 75,2; 74,2.

Die Signale nach Subtraktion der Signale von Triketon 6, Endion 7 und SEMP (34) bei $t = 0 - 15$ Min.: 214,6; 175,0; 142,0; 139,9; 112,3; 95,7; 93,4; 74,2.

6.5.2.2. Ketol 12 mit SEMP (34)

(1) $t = 0 - 15$ Min.: 214,6; 213,2; 209,2; 175,1; 169,2; 142,1; 141,7; 140,2; 139,9; 112,3; 112,2; 95,8; 95,7; 93,5; 93,4; 92,9; 77,8; 75,2; 74,2.

(2) $t = 15 - 40$ Min.: 214,6; 213,2; 209,2; 175,1; 142,0; 141,7; 139,9; 124,7; 112,3; 112,2; 95,8; 95,7; 93,5; 93,4; 92,9; 77,8; 75,2; 74,2.

(3) $t = 40 - 65$ Min.: 214,6; 211,1; 197,4; 175,0; 166,8; 142,0; 141,7; 139,9; 124,7; 112,3; 112,2; 95,8; 95,7; 93,5; 93,4; 92,9; 77,8; 75,2; 74,2.

(4) $t = 65 - 115$ Min.: 214,6; 211,1; 197,4; 175,0; 169,1; 166,8; 142,1; 141,7; 139,9; 124,7; 112,3; 112,2; 95,8; 95,7; 93,5; 93,4; 92,9; 75,2; 74,2.

Die Signale nach Subtraktion der Signale von Ketol 12 und SEMP (34) bei $t = 0 - 15$ Min.: 214,6; 175,0; 142,0; 139,9; 112,3; 95,7; 93,4; 74,2.

6.5.2.3. Endion 7 mit SEMP (34)

t = 0 - 60 Min.: 214,6; 211,1; 197,3; 175,0; 169,2; 166,8; 142,0; 139,9; 124,7; 112,3; 95,7; 93,4; 92,9; 75,2; 74,2.

Die Signale nach Subtraktion der Signale von Endion 7 und SEMP (34): 214,6; 175,0; 142,0; 139,9; 112,3; 95,7; 93,4; 74,2; alle Signale hier werden dem Dienamin 47 zugeordnet.

6.5.3. Reaktionsverfolgung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie

6.5.3.1. Triketon 6 bzw. Ketol 12 mit SEMP (34)

Die Versuchsreihenfolge war hier dieselbe wie in Exper. 6.5.2.. Bei Verfolgung der Reaktion zwischen 34 und 6 bzw. zwischen 34 und 12 liessen sich drei zusätzliche Signale gut erkennen, nämlich 4,76 (s), 5,26 - 5,14 (br s) und 5,80 (s) ppm. Die ersten beiden Signale traten unmittelbar nach der Reaktion auf, das dritte erst nach 30 - 40 Min.. Das Signal bei 5,80 (s) gehört zum vinylischen H-C(5) von Endion 7.

6.5.3.2. Endion 7 mit SEMP (34)

Die beiden Signale, 4,76 (s) und 5,26 - 5,14 (br s), waren auch bei der Reaktion zwischen 34 und 7 aufgetreten.

Das Signal 4,76 (s) bzw. das Signal 5,26 - 5,14 (br s) wird H-C(5) bzw. H-C(4) von 47 zugeordnet.

6.6. Herstellung des Immonium-perchlorats 46

Eine Lösung von 164 mg (0,90 mmol) 3 in 2,0 ml EtOH wurde mit 155 mg (0,90 mmol) Pyrrolidinium-perchlorat [77] und 2,0 µl Pyridin unter Ar bei RT 18 Tage stehengelassen, wobei das Produkt als hellbrauner Festkörper ausfiel. Es wurden 10 ml Et₂O zur Lösung gegeben und der Festkörper abgesaugt. Dreimaliges Umkristallisieren aus MeOH lieferte 200 mg (63%) hellbraune Plättchen, Smp. 214 - 217° (Zers.). - IR (KBr): 1750s, 1640s, 1625s. - ¹H-NMR (200 MHz, (D₆)-DMSO): 6,79 (d, J = 2, 1H, H-C(4)); 4,04 - 3,80 (m, 4H, -CH₂-N=); 3,29 - 3,14 (m, 1H); 3,02 - 2,74 (m, 4H); 2,60 - 2,40 (m, teilw. verdeckt von (D₆)-DMSO); 2,06 - 1,91 (m, 5H); 1,68 - 1,60 (m, 1H); 1,22 (s, 3H, CH₃). - ¹³C-NMR (25,2 MHz, (D₆)-DMSO): 215,3 (s, C(1)); 178,9 (s, C(5)); 171,3 (s, C(3a)); 115,1 (d, C(4)); 52,7 (t, -CH₂-N=); 52,6 (t, -CH₂-N=); 49,0 (s, C(7a)); 35,5 (t); 27,9 (t); 26,4 (t); 26,0 (t); 24,0 (t); 23,9 (t); 19,8 (q, CH₃).

C₁₄H₂₀NO₅Cl Ber. C 52,92 H 6,34 N 4,41%

Gef. C 53,16 H 6,20 N 4,64%

6.7. Herstellung des Immonium-perchlorats 50

Analog zu Exper. 6.7. erhielt man nach 14 Tagen 264 mg rohes 50 aus 0,92 mmol 6 und 0,92 mmol Pyrrolidinium-perchlorat [77]. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus MeOH fielen 154 mg (50%) hellbraune Plättchen an, Smp. 205 - 208° (Zers.). - IR (KBr): 1720s, 1630s, 1600s. - ¹H-NMR (200 MHz, (D₆)-DMSO): 6,65 (d, J = 1, 1H, H-C(5)); 4,10 - 3,70 (m, 4H, -CH₂-N=);

3,08 - 2,70 (m, 5H); 2,42 - 2,30 (m, 1H); 2,20 - 1,80 (m, 7H); 1,80 - 1,50 (m, 1H); 1,38 (s, 3H, CH₃). - ¹³C-NMR (100,8 MHz, (D₆)-DMSO): 209,9 (s, C(1)); 174,9 (s, C(6)); 171,0 (s, C(4a)); 116,9 (up, C(5)); 52,3 (dn, 2 -CH₂-N=); 50,3 (s, C(8a)); 36,9 (dn, C(2)); 31,9 (dn, C(7)); 27,0 (dn); 25,8 (dn); 24,0 (dn); 23,8 (dn); 22,5 (up, CH₃); 21,7 (dn, C(8)).

C₁₅H₂₂NO₅Cl Ber. C 54,30 H 6,68 N 4,22%

Gef. C 54,56 H 6,50 N 4,07%

7. Reaktion des Triketons 3 bzw. 6 mit (R)-Cystein (57)

7.1. 15-Aza-6,9-dimethyl-14-oxa-10-thia-tetracyclo-[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-pentadecan-5,13-dion (53)

Ein Gemisch von 174 mg (0,89 mmol) 6 und 107 mg (0,89 mmol) 57 in 2,0 ml DMSO wurde 52 Std. bei 20° unter Ar gerührt. Der nach dem Einengen anfallende braune Rückstand wurde mit 500 ml Et₂O über 6 g SiO₂ filtriert. Das nach Einengen des Filtrats erhaltene hellbraune Öl wurde mittels LOBAR-A (n-C₆H₁₄/EtOAc 4:1, 4,0 ml/Min.) gereinigt. Umkristallisation des beim Eindampfen des Eluats erhaltenen Festkörpers aus CH₂Cl₂/Et₂O lieferte 124 mg (49%) 53. Nach weiterem zweimaligem Umkristallisieren erhielt man 100 mg (40%) farblose Würfel von 53. Für die Röntgenstrukturanalyse wurden einzelne würfelförmige Kristalle aus CHCl₃/n-C₆H₁₄ (1:3) gezüchtet. Smp. 128-132° (Zers.). IR (KBr): 1770s, 1705s, 1460m, 1430m, 1255s, 1240s. - ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 4,37 (t, J = 4, 1H, H-C(12)); 3,39

(d, $J = 4$, 2H, 2H-C(11)); 2,44 - 1,70 (m, 10H); 1,45 und 1,35 (beide s, je 3 H, CH₃-C(9) und CH₃-C(6)). - ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): 3,55 (dd, $J = 6$, 0,7, 1H, H_{re}-C(11)); 3,20 (d, $J = 12$, 1H, H_{si}-C(11)); 2,78 (dd, $J = 12$, 6, 1H, H-C(12)); 2,08 - 1,12 (m, 10H); 1,09 und 1,01 (beide s, je 3H, CH₃-C(9) und CH₃-C(6)). - ¹³C-NMR (25,2 MHz, CDCl₃): 210,4 (s, C-(5)); 175,0 (s, C(13)); 103,7 (s, C(1)); 75,1 (s, C(9)); 69,8 (d, C(12)); 51,6 (s, C(6)); 37,2 (t, C(4)); 35,2 (t); 35,1 (t); 32,8 (q, CH₃-C(9)); 30,8 (t); 24,4 (q, CH₃-C(6)); 23,1 (t); 18,6 (t).

C₁₄H₁₉NO₃S (281,38) Ber. C 59,76 H 6,81 N 4,98%

Gef. C 59,50 H 7,06 N 4,79%

Für die Herstellung von 53 wurde eine verbesserte Arbeitsvorschrift benutzt: Ein Gemisch von 165,9 mg (0,85 mmol) 6 und 122,9 mg (1,01 mmol) gut pulverisiertes 57 in 2,0 ml DMSO wurde 15 Std. unter Ar bei RT gerührt. Der nach Abdampfen von DMSO bei 50°/0,02 Torr erhaltene gelbe Rückstand wurde in 5 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, auf 0,2 mg SiO₂ aufgetragen und mit 15 ml CH₂Cl₂ eluiert. Das Eluat lieferte nach Einengen und Trocknen 213,9 mg (90%) ¹H-NMR-reines 53 als gelben Festkörper.

7.2. 14-Aza-5,8-dimethyl-13-oxa-9-thia-tetracyclo-[6.5.1.0^{1,5}.0^{11,14}]-tetra-decan-4,12-dion (55)

Analog zur Herstellung von 53 wurden aus 163 mg (0,90 mmol) 3 nach 24 Std. Reaktionszeit und Umkristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{n-C}_6\text{H}_{14}$ 56 mg (23%) 55 erhalten, Smp. 140-145° (Zers.). IR (KBr): 1780s, 1745s, 1460m, 1430m, 1270m, 1245s. - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C_6D_6): 3,58 (d, $J = 7$, 1H, $\text{H}_{\text{re}}\text{-C(10)}$); 3,27 (d, $J = 12$, 1H, $\text{H}_{\text{si}}\text{-C(10)}$); 2,88 (dd, $J = 12, 7$, 1H, H-C(11)); 1,98-1,18 (m, 8H); 0,99 und 0,88 (beide s, je 3H, $\text{CH}_3\text{-C(8)}$ und $\text{CH}_3\text{-C(5)}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (267,35) Ber. C 58,40 H 6,41 N 5,24%

Gef. C 58,17 H 6,20 N 5,28%

TEIL II

A: EINLEITUNG

Die Wirksamkeit eines Prozesses, der von zwei Enantiomeren das eine in höherem Ausmass bildet (asymmetrische Synthese oder optische Auftrennung), die sogenannte "enantio-differenzierende⁹⁾ Fähigkeit" = enantio-differentiating ability [78] (kurz eda)¹⁰⁾, wird in der Regel durch den Enantiomerenüberschuss = enantiomeric excess (ee-Wert)²⁾ einer Produkt-Probe eines solchen Prozesses ausgedrückt. Das häufige Verfahren, den ee-Wert mit der optischen Reinheit = optical purity (op-Wert)²⁾ gleichzusetzen, ist offenbar nur sinnvoll, wenn die Abwesenheit von Verunreinigungen in der

⁹⁾ Die Bedeutung nach [78]; ein verwandter Ausdruck ist "enantioselektiv" [78], s. auch [79].

¹⁰⁾ Wir benutzen für unsere Diskussion die folgenden Definitionen: F = ein Enantiomeres, $\bar{F}$ = das andere Enantiomere. h = Menge von F, n = Menge von $\bar{F}$ ($0 < h \geq n \geq 0$). Enantio-differenzierende Fähigkeit = eda (F) = $((h - n) / (h + n)) \times 100\%$, F und $\bar{F}$ gebildet in einem bestimmten enantio-differenzierenden Prozess. Enantiomerenüberschuss = ee (F) = $((h - n) / (h + n)) \times 100\%$, F und $\bar{F}$ in einer beliebigen Probe, die noch Verunreinigungen enthalten kann. Gleichbedeutende Ausdrücke sind "enantiomeric purity" [80] oder "enantiomeric composition = h / n " [80].
Optische Reinheit = op (F) = $([\alpha]_{\lambda}^T \text{ einer Probe} / [\alpha]_{\lambda}^T \text{ von F}) \times 100\%$,
F in einer beliebigen Probe, die ausser $\bar{F}$ noch andere Verunreinigungen enthalten kann [81].

Produkt-Probe gewährleistet ist [82]. Unter anderem auch deshalb werden die Produkte von enantio-differenzierenden Prozessen Reinigungsprozeduren unterworfen. Um eine Probe zu erhalten, die ausschliesslich aus dem gewünschten Enantiomeren besteht, muss man oft einen Teil des Produkts bei der Reinigung opfern. Dies ist nicht problematisch, solange man annehmen kann, dass das geopferte und das rein erhaltene Material den gleichen ee-Wert besitzen. In diesem Falle ist der gemessene ee-Wert gleich dem ee-Wert des gesamten (gewünschten) Reaktionsproduktes und daher gleich dem ee-Wert der Reaktion. Diese Annahme wurde bisher tatsächlich für Reinigungen durch normale Chromatographie gemacht, die wir als achirale Chromatographie¹¹⁾ bezeichnen werden. In der Literatur steht: "Chromatographic methods can be safely used" [82], um das Produkt eines enantio-differenzierenden Prozesses zu reinigen, da bei dieser Methode "no enrichments of the enantiomers can occur" [83] oder "chromatographic methods in an achiral environment" is a "recommended purification" of a "sample of unknown enantiomeric purity" [84] und "chromatographic methods", in order to produce "differences in retention times or in R_f due to enantiomers, either the stationary phase or the mobile phase must be optically active" [85].

Vor kurzem erschienen zwei Publikationen, aus denen man schliessen muss, dass diese Annahme im allgemeinen nicht gültig ist. Die eine Arbeit von Crooks et al. [86] befasst sich mit radioaktiven Nikotin, bei der anderen von Gil-Av et al. [87] handelt es sich um Peptide. Wir berichten hier

¹¹⁾ Unter achiraler Chromatographie verstehen wir die Chromatographie, in der die stationäre Phase und die mobile Phase ohne das Substrat achiral sind.

über die (unabhängig gemachte) analoge Beobachtung an einem carbocyclischen Molekül [88] aus einer wohlbekannten [89] enantio-differenzierenden Synthese. Bei achiraler Chromatographie einer Probe eines nicht-racemischen Enantiomerengemisches beobachteten wir eine Enantiomeren-Anreicherung.

B: BISHERIGE KENNTNISSE

Wenn ^{14}C -markiertes ($\pm$)-Nikotin, vermischt mit einem grossen Überschuss enantiomerenreinen und unmarkierten Nikotin, an einer Ionenaustauscher- oder an einer Reverse-Phase-Säule chromatographiert wurde, so beobachtete man eine Trennung der beiden ^{14}C -markierten Enantiomeren. Setzte man überschüssiges natürliches (-)-Nikotin ein, so wurde das ^{14}C -markierte (-)-Nikotin zuerst eluiert; war das eingesetzte überschüssige Enantiomere unnatürliches (+)-Nikotin, so eluierte das ^{14}C -markierte (+)-Nikotin zuerst. Wo die Position der ^{14}C -Markierung im ($\pm$)-Nikotin und welches Gegenion in der Nikotin-Lösung ist, spielte keine Rolle bei dieser Beobachtung. Die Trennleistung war von der Menge des eingesetzten enantiomerenreinen Nikotins abhängig; je grösser die Menge, desto besser die Trennung.

Cundy und Crooks [86] postulierten als Erklärung das Auftreten von Hetero- und Homo-Dimeren zwischen überschüssigem enantiomerenreinem Nikotin und dem ^{14}C -markierten racemischen Nikotin. Das überschüssige, unmarkierte z.B. (-)-Nikotin bildete die Homo-Dimeren (-)- ^{14}C -Nikotin/(-)-Nikotin sowie die Hetero-Dimeren

(+)-¹⁴C-Nikotin/(-)-Nikotin. Die Homo- und Hetero-Dimeren sind zueinander diastereomer, sodass unterschiedliches Verhalten auf der achiralen Chromatographie-Säule zu erwarten war. Die Moleküle des racemischen radioaktiven Materials sollten also im Prinzip voneinander zu trennen sein. Zur Erklärung der experimentellen Ergebnisse wurde von den Autoren weiter angenommen, dass die Bildung der Homo-Dimeren jeweils bevorzugt war und dass zudem die Homo-Dimeren eine geringere Affinität zur Säule als die Hetero-Dimeren aufwiesen. Die Autoren meinen, dass im benutzten pH-Bereich die Wasserstoffbrücken eine bedeutende Rolle spielen könnten.

Charles und Gil-Av [87] haben einen solchen Effekt mit Peptiden an einer Kieselgur-Säule beobachtet. Die mobilen Phasen waren zuerst n-Hexan, dann n-Hexan/EtOAc (95:5 - 90:10). Mit N-Lauroyl-(S)-Valin-tert.-butylamid waren die ee-Werte der zuerst eluierten Fraktionen kleiner als der ee-Wert des Ausgangsmaterials, die ee-Werte der zuletzt eluierten Fraktionen grösser als der ee-Wert des Ausgangsmaterials. Die anderen zwei untersuchten Peptide, N-Trifluoroacetyl-(S)-Valin-(S)-Valin-cyclohexylester und N-Trifluoroacetyl-(S)-Alanin-Glycin-isopropylester zeigten die umgekehrte Verteilung der ee-Werte.

Die Autoren nahmen an, dass sich die H-Brücken-bildenden Dimeren nur auf der adsorbierten Schicht des Silicagels bilden. Die Dimeren-Bildung zwischen Substratmolekülen in der mobilen Phase wurde wegen den Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Laufmittel (EtOAc) vernachlässigt. Wird z.B. eine Probe mit überschüssigem (S)-Enantiomeren chromatographiert, so könnte sich bevorzugt das (S,S)-Dimere vor dem (R,S)-Dimeren bilden,

sodass das (S)-Enantiomere in der auf der Säule adsorbierten Substratschicht angereichert wird. Dadurch vermindern sich die ee-Werte der zuerst eluierten Fraktionen gegenüber dem ee-Wert des Ausgangsmaterials, und erst die zuletzt eluierten Fraktionen werden diesen ee-Wert übertreffen. Bei bevorzugter Bildung des (R,S)-Dimeren müsste die Abhängigkeit der ee-Werte von der Retentionszeit der eluierten Fraktionen gerade den umgekehrten Verlauf zeigen, d.h. in diesem Fall müsste die zuerst eluierte Fraktion den ee-Wert des Ausgangsmaterials übertreffen.

C: PROBLEMSTELLUNG

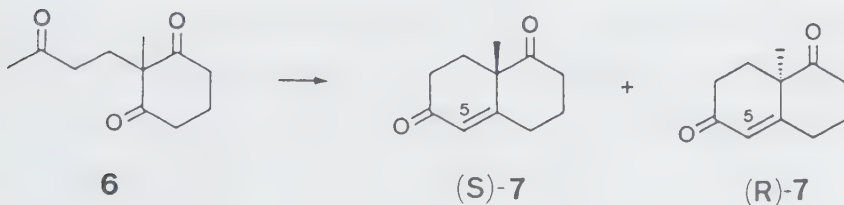
Bei der Isolierung des Produktes einer enantio-differenzierenden Reaktion durch Flüssig-Chromatographie wurde gefunden, dass das Produkt in verschiedenen Fraktionen unterschiedliche optische Reinheit zeigte. Da es sich um eine unerwartete Enantiomeren-Differenzierung durch ein, auch bei asymmetrischen Synthesen oft benutztes, Reinigungsverfahren handelt, war eine nähere Untersuchung dieses Effektes von besonderem Interesse.

D: EIGENE ARBEITEN

1. Beobachtung und Bestätigung der Enantiomeren-Anreicherung bei achiraler Chromatographie

Wir machten unsere Beobachtung bei Untersuchungen zum Reaktionsablauf der chiral katalysierten Aldolcyclisierung des gesättigten Triketons **6** zum ungesättigten Diketon **7** in Gegenwart des von uns entwickelten Katalysators SEMP (s. Teil I, Abschnitt D, Kap. 1.1.2.). Die (vor ihrem vollen Ablauf gestoppte) Reaktion lieferte ungleiche Mengen von (R)-**7** und (S)-**7** (s. Teil I, Abschnitt D, Kap. 2.2.). Wenn das unreaktierte Ausgangsmaterial **6** (42%) durch achirale Chromatographie abgetrennt wurde, so erhielten wir Proben von **7**, deren $[\alpha]_D^{25}$ -Werte (in Benzol) zwischen 54° und 73° variierten.

Nach vergeblichen Versuchen, diese Beobachtung anderen Faktoren



zuzuschreiben, zogen wir die Chromatographie daher in Betracht. Es wurde daher eine Probe von so hergestellten 7 mit $[\alpha]_D^{25} = + 65,0 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,895$) durch achirale Chromatographie in vier Fraktionen von nahezu gleichen Flächen unter der Detektorkurve aufgetrennt. Die getrockneten Rückstände dieser Fraktionen (64,2, 64,9, 54,3 bzw. 39,7 mg) zeigten $[\alpha]_D^{25}$ -Werte von $+ 68^\circ$, $+ 65^\circ$, $+ 63^\circ$ bzw. $+ 54^\circ$ (alle $\pm 0,5^\circ$, $c =$ zwischen 0,920 und 0,975), d.h. $op = 68, 65, 63$ bzw. 54% (S). Wir erhielten den Eindruck, dass diese Chromatographie entweder eine Verunreinigung nicht ganz zu entfernen vermochte oder dass sie das (S)-Enantiomere in den ersten Fraktionen anreicherte, so dass die Menge des (S)-Enantiomeren in den späteren Fraktionen allmählich abnahm.

Um die Möglichkeit auszuschliessen, dass allfällige Verunreinigungen im Produkt der Reaktion 6 $\rightarrow$ 7 für die chiroptischen Unterschiede dieser Fraktionen verantwortlich waren, wurde eine reine Probe von 7 mit $ee = 65\%$ (S) durch Mischen von 70 mg reinem rac.-7 (Smp. $49,0 - 49,2^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = 0,0 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,900$)) und 130 mg reinem (S)-7 (Smp. $48,7 - 49,0^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = + 100,0 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,920$)¹²) hergestellt. Die Tatsache, dass der $[\alpha]_D^{25}$ -Wert von $+ 65,1 \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,002$) dem eingewogenen op -Wert von 65% (S) entsprach, kann als ein erster Hinweis auf ein beinahe lineares

¹²) Wir danken Dr. A. Kaiser von F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für ein grosszügiges Geschenk von rac.-7 und (S)-7.

Verhältnis¹³⁾ zwischen op und ee bei 7 in einer ca. 1% Benzol-Lösung betrachtet werden. Diese Probe wurde achiral chromatographiert und das gesamte Material 7 in zehn Fraktionen von nahezu gleichen Flächen unter der Detektorkurve aufgetrennt. Die jeweils vollständig destillierten Rückstände dieser Fraktionen (14,7, 19,0, 19,0, 20,2, 20,1, 21,5, 20,7, 18,3, 21,6 und 20,8 mg; 98% Wiedergewinnung) zeigten $[\alpha]_D^{25}$ -Werte von + 84,2°, + 77,5°, + 69,6°, + 66,5°, + 63,5°, + 61,5°, + 59,8°, + 58,8°, + 56,4° und + 51,3° (alle $\pm 0,5^\circ$, c = zwischen 0,735 und 1,080), d.h. op = 84, 78, 70, 67, 64, 62, 60, 59, 56 und 51% (S). Die oben erwähnte Anreicherung des im Überschuss vorliegenden Enantiomeren durch achirale Chromatographie wurde damit bestätigt.

Die ee -Werte von 7 in der ersten und in der letzten dieser Fraktionen wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie in Gegenwart einer acht- bzw. dreifachen Menge an Eu(dcm)₃ in CDCl₃ bestimmt. Das Signal von H-C(5) in (R)-7 war nach tieferem Feld verschoben als dasjenige von H-C(5) in (S)-7; die beiden Signale zeigten eine Basislinientrennung. Die aus den Integralen der H-C(5)-Signale berechneten ee -Werte (S) waren: für die erste Fraktion 84%, für die letzte Fraktion 54% (beide $\pm 2\%$). Die ee -Werte von 7 in den Fraktionen 2, 5 und 9 wurden gaschromatographisch mit einer käuflichen, chiralen Säule [92] bestimmt. Die entsprechenden ee -Werte betrugen 80, 68 resp. 60% (alle $\pm 1\%$). Die Retentionszeit von (R)-7 war kürzer als diejenige von (S)-7; die beiden Peaks zeigten keine vollständige Basislinientrennung. Die gute Übereinstimmung der op - und ee -Werte

¹³⁾ Dass op zu ee im allgemeinen nicht unbedingt in einem linearen Verhältnis steht, wurde von Horeau [91] gezeigt.

bestätigte das ungefähr lineare Verhältnis von α_D zu ϵ und zeigte ferner, dass nach dem Mischen von reinem rac-7 und (S)-7 keine Verunreinigungen eingeführt worden waren.

Wurden 201 mg enantiomerenreines (S)-7 ($[\alpha]_D^{25} = + 100,0 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,920$, C_6H_6)) unter den genau gleichen Bedingungen achiral chromatographiert, so erhielt man Fraktionen gleicher Enantiomerenzusammensetzung. Das Eluat wurde in vier Fraktionen von nahezu gleichen Flächen unter der Detektorkurve aufgefangen. Die vier nach Einengen erhaltenen Rückstände wurden destilliert (59,0, 47,1, 44,1 und 49,6 mg; 99% Wiedergewinnung); alle vier Destillate zeigten $[\alpha]_D^{25}$ -Werte von $+ 99,5 \pm 0,5^\circ$ ($c =$ zwischen 0,935 und 1,180, C_6H_6). Das analoge Experiment mit 225 mg von racemischem rac-7 ($[\alpha]_D^{25} = 0,0 \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,900$, C_6H_6)) lieferte vier Fraktionen, deren getrocknete Rückstände (ohne Destillation 49,0, 48,4, 49,6 und 61,6 mg; 93% Wiedergewinnung) $[\alpha]_D^{25}$ -Wert von $0,0 \pm 0,5^\circ$ ($c =$ zwischen 0,900 und 0,905, C_6H_6) aufwiesen. Diese Resultate zeigen, dass der hier berichtete Effekt nicht auf Racemisierung oder Zersetzung von 7 auf unserer Chromatographie-Säule oder auf unbekannte Verunreinigungen, entweder in unseren Proben, oder an unserer Chromatographie-Säule, zurückzuführen ist.

2. Diskussion

2.1. Anreicherung von Enantiomeren

Die erhaltenen Resultate bestätigen die Bemerkung von Gil-Av [87], dass einfache achirale Chromatographie eine nützliche Methode zur Anreicherung eines Enantiomeren aus einer Mischung sein kann, in der dieses Enantiomere schon im Überschuss vorhanden ist. Durch fraktionierte Wiederholung dieses Verfahrens sollte man unter geeigneten Umständen das im Überschuss vorliegende Enantiomere vom restlichen Racemat abtrennen können.

2.2. EE-Effekte

Der in Kap. 1. erwähnte chromatographische Effekt gehört zu derjenigen Klasse von Effekten, wo die Beobachtung eines Unterschiedes der skalaren¹⁴⁾ Eigenschaften zwischen zwei Enantiomeren F und I von den relativen Mengen h und n im Gemisch abhängig ist. Da h und n gewöhnlich als "enantiomeric excess" ($0 \leq ee \leq 100\%$) ausgedrückt wird, bezeichnen wir diese Klasse von Effekten als EE-Effekte¹⁵⁾. Solche Effekte wurden schon bei Kristallisationen [82] [99] [100] [101], Sublimationen [102], Thermo-Diffusionen [103], Ausfällungen [104] und speziellen Extraktionen [104] [105],

14) Eine Eigenschaft wird als "skalar" bezeichnet, wenn sie mit einer achiralen Messung beobachtbar ist.

15) Einige dieser Effekte werden in der Literatur als "statistically controlled associate diastereomerism (SCAD)" [93], "self-induced nonequivalence" oder "autononequivalence" [94], "antipodal interaction" [95], "self-resolution" [96], "self-association" [87] [97], "autoassociation stéréosélective" [98], "chiral discrimination" [99] bezeichnet.

bei der Polymerisation von Aminosäuren [106], der Hydrolyse von Peptiden [107] und auch bei einigen anderen Reaktionen [95] sowie bei NMR-Messungen [81] [93] [97] beobachtet. In einigen dieser Publikationen [87] [106] [107] wurden solche (von uns genannte EE-)Effekte in Spekulationen über den Ursprung des Lebens miteinbezogen.

Gemeinsam ist den EE-Effekten, dass ein einfaches Symmetrie-Argument für ihre Interpretation genügt: Nach diesem Argument sind zwei Enantiomere¹⁶⁾ im Gemisch nicht einfach als isolierte Moleküle F und $\bar{F}$ zu betrachten, sondern immer zusammen mit ihrer Umgebung ($F_k \bar{F}_l$). Diese Situationen $F (F_k \bar{F}_l)$ und $\bar{F} (F_k \bar{F}_l)$ in nicht-racemischen Gemischen ($0\% < ee < 100\%$, d.h. $k > l > 0$) stellen Anisometrien¹⁷⁾ dar und können daher Unterschiede¹⁸⁾ in ihren skalaren Eigenschaften zeigen. Nur in racemischen Gemischen von F und $\bar{F}$ ($k = l > 0$, d.h. $ee = 0\%$) stellen $F (F_l \bar{F}_l)$ und $\bar{F} (F_l \bar{F}_l)$ Isometrien dar, sodass die skalaren Eigenschaften von F und $\bar{F}$ gleich sein müssen.

¹⁶⁾ In diesem Zusammenhang wird die Beziehung zwischen zwei enantiomeren Molekülen auch als "heterochiral" und die zwischen zwei homomeren Molekülen als "homochiral" [108] [104] bezeichnet. Andere verwandte Ausdrücke sind "homochirally and heterochirally similar" [109] [98], "isoconfigurational and heteroconfigurational" [110], "like- und unlike-konfiguriert" [111].

¹⁷⁾ Als "Isometrie" bzw. "Anisometrie" werden in der Chemie diejenigen Situationen bezeichnet, wo die Abstände zwischen entsprechenden Atomen in zwei entsprechenden Anordnungen von beweglichen molekularen Ensembles alle gleich bzw. nicht alle gleich sind (vgl. [112]).

¹⁸⁾ Dieser Unterschied ist natürlich im extremen Falle, wo $\bar{F}$ abwesend ist, nicht beobachtbar, d.h. also in Proben mit $ee = 100\%$.

Die Abwesenheit eines beobachtbaren Unterschiedes zwischen den beiden Enantiomeren eines racemischen Gemisches ($ee = 0\%$) wurde in der vorliegenden Arbeit für den chromatographischen EE-Effekt (s. Kap 1) bestätigt. Dies wurde auch für andere EE-Effekte in [81] [86] [93] [97] gezeigt.

Der Einfluss der molekularen Umgebung auf Enantiomere wird durch thermodynamisch nicht-ideales Verhalten der Moleküle erklärt, d.h. durch intermolekulare Wechselwirkungen. In den meisten Fällen nimmt man an, dass es sich bei diesen Wechselwirkungen um assoziierende Kräfte [81] [93] [94] [97] handelt; je stärker die Assoziation um so effektiver ist die Wechselwirkung. In vielen Fällen, so auch bei den chromatographischen Resultaten von Crooks et al. [86] und Gil-Av et al. [87], wurden diese Assoziationen Wasserstoffbrückenbindungen¹⁹⁾ zugeschrieben. Intermolekulare Wasserstoffbrücken können tatsächlich einen Faktor für leicht beobachtbare EE-Effekte darstellen, weil sie schon in relativ verdünnten Lösungen bemerkbare molekulare Assoziationen verursachen. Jedoch können auch andere anziehende Wechselwirkungen wie van der Waals-Kräfte für molekulare Assoziationen verantwortlich sein.

¹⁹⁾ In [86] wird dies als "differential interaction between like and unlike optical isomers", assoziiert als "homo- and hetero-dimers", in [87] als "self-association of the solutes" und in [93] als "homo and cross associates" bezeichnet.

2.3. Molekulare Assoziation in 7

Aus der Struktur von 7 folgern wir, dass intermolekulare Wasserstoffbrücken für die Entstehung unseres chromatographischen Effektes kaum wichtig sein können. Hinweise für nicht-ideales Verhalten von (S)-7 in Benzol-Lösung fanden wir erst bei höheren Konzentrationen. Der $[\alpha]_D^{25}$ -Wert von reinem (S)-7 in diesem Lösungsmittel blieb mit $+ 100,0 \pm 0,5^\circ$ konstant im Bereich von $c = 0,080$ bis $2,050$ ($0,005$ bis $0,12$ M); er nahm bei $c = 2,980$ ($0,17$ M) auf $+ 101,0 \pm 0,5^\circ$ und bei $c = 38,08$ ($2,14$ M) auf $+ 109,0 \pm 0,5^\circ$ zu. Da bei 7 die Kristallpackungskräfte zwischen den Enantiomeren stärker sind als diejenige zwischen den Homomeren (rac-7 wird als Racemat [90] aus Ether/Petrolether auskristallisiert), war es naheliegend, nach analogen Effekten in Lösung zu suchen: Die FT-IR-Spektren von reinem rac-7 und von reinem (S)-7 in jeweils $0,06$ M n-Hexan-Lösungen zeigten jedoch keinen Unterschied²⁰⁾, obwohl Unterschiede in den IR-Spektren von kristallinem rac.-7 und (S)-7 bekannt sind. Auch die ^1H -NMR-Spektren von rac-7 und (S)-7 waren praktisch identisch, und zwar auch bei Messungen in konzentrierten ($2,1$ M)²¹⁾ CDCl_3 - und C_6D_6 -Lösungen.

Aus allen diesen Befunden schliessen wir, dass eine Assoziation zwischen Molekülen von 7 erst bei relativ konzentrierten Lösungen vorkommen kann und dass Unterschiede, die durch Enantiomeren-Assoziationen bzw. durch

20) Unterschiedliche IR-Spektren von racemischen und enantiomerenreinen Dipeptiden in CCl_4 wurden von J. Neel et al. [98] beobachtet, s. auch [110].

21) Diese Konzentration muss mit den kleineren Konzentrationen ($0,025$ bis $1,5$ M) verglichen werden, bei denen ein EE-Effekt in ^1H - und ^{31}P -NMR-Messungen [81] [97] [93] beobachtet worden ist.

Homomeren-Assoziationen hervorgerufen werden, auch erst bei höheren Konzentrationen bemerkbar sind. Da nicht-ideales Verhalten (auf Grund hoher Konzentrationen) bei der Adsorption-Chromatographie nicht ausgeschlossen werden kann, ist molekulare Assoziation möglicherweise eine der Ursachen des chromatographischen EE-Effektes.

2.4. Notwendigkeit zu Vorsichtsmassnahmen bei der Bestimmung der enantio-differenzierenden Effizienz

Weil EE-Effekte bekannterweise in einer Anzahl von Reinigungsmethoden (vgl. die Zusammenstellung in Kap 2.2.) auftreten, scheint es wahrscheinlich, dass ein EE-Effekt bei irgendeinem Reinigungsverfahren nicht von vorneherein ausgeschlossen werden kann, wenn auch ein bestimmter Effekt gegenbenfalls unmessbar klein sein mag (z.B. bei der Destillation [81]). Spezielle Vorsicht ist daher nötig, wenn der eda-Wert²⁾ einer enantio-differenzierenden Reaktion (oder eines ähnlichen Prozesses), bei der Nebenprodukte entstehen können, durch Messen des ee-Wertes einer Produkt-Probe bestimmt wird: Ohne Reinigung darf man den op-Wert²⁾ nicht mit dem ee-Wert²⁾ gleichsetzen, solange die Mengen aller Verunreinigungen und deren Einflüsse auf die chiroptischen Eigenschaften des Gemisches nicht bekannt sind. Dies gilt auch bei einer linearen Abhängigkeit zwischen ee und op. Die jetzige Arbeit zeigt jedoch zusätzlich, dass auch nach Reinigungsprozeduren der ee-Wert des rein erhaltenen Produktes nicht mit dem eda-Wert des Prozesses gleichgesetzt werden darf, solange nicht bewiesen wurde, dass bei der Reinigung kein Verlust an Produkt eingetreten ist, oder dass

in den verwendeten Reinigungsverfahren kein EE-Effekt vorkommt. Die ideale Methode zur Gewinnung von eda-Werten sollte direkt auf Rohprodukte anwendbar sein; d.h. die Methode muss in der Lage sein, ohne Beeinflussung durch die Anwesenheit chiraler Fremdsubstanzen, separaten Aufschluss über die vorhandenen Mengen beider Enantiomeren zu liefern. Enantiomerentrennungen durch chirale Chromatographie (GC [113] oder LC [114]) sowie NMR-Messungen mit Hilfe von chiralen Shift-Reagenzien [115] sollten unter geeigneten Umständen diese Erfordernisse erfüllen können.

Da ein EE-Effekt auch bei Reaktionen [95] auftreten kann, muss man noch die folgende weitere Vorsicht walten lassen beachten: Wenn der eda-Wert durch Messung des ee-Wertes einer Probe bestimmt wird, welche nach dem enantio-differenzierenden Schritt durch weitere Umwandlungen - auch mit achiralen Reagenzien - erhalten wurde, so muss gezeigt werden, dass die Verluste an Produkt vernachlässigbar klein sind, oder dass in diesen weiteren Umwandlungen keine EE-Effekte auftreten.

E: EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Bemerkungen

Sämtliche Angaben, welche im Teil I, Abschnitt E, Kap. 1. gemacht wurden, sind auch in diesem Abschnitt gültig. Zusätzliche Konventionen und Abkürzungen werden hier beschrieben.

1.1. Analytische Gaschromatographie

Geräte:	Hewlett-Packard 5880 A Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor.
Säule:	Kapillarsäule (WCOT fused silica 50 m x 0,22mm) belegt mit XE-60-(S)-Valin-(S)- α -phenylethylamid (Chrompack, Niederland).
Trärgas:	Wasserstoff.
Temperaturprogramm:	Isotherm bei 120°, 125°, 130° und 135°.
Beschreibung:	GC (CS).

1.2. Einwaagen

Für UV- und $[\alpha]_D$ -Messungen wurde wie folgt eingewogen.

- Einwaage A: Transfer eines Teils der KR-destillierten
Probe in das tarierte Messkölbchen,
- Einwaage B: Transfer der gesamten KR-destillierten Probe aus
der vorher gewogenen KR-Kugel in das Messkölbchen,
- Einwaage C: Transfer eines Teils des gesamten getrockneten
Rückstandes einer Chromatographiefraktion
aus dem vorher gewogenen Rundkölbchen in
das tarierte Messkölbchen,
- Einwaage D: Transfer eines Teils der KR-destillierten Produktes
in ein vorher tariertes Wägeglässchen und
dann Transfer in einen 25,0 ml Messkolben.

1.3. Serviceleistungen

Die chirale-GC-Bestimmung der ee-Werte und die Aufnahme der FT-IR-Spektren wurde von Dr. M. Rey an unserem Institut ausgeführt.

2. Chromatographisches Verhalten von 7

2.1. Produkt 7 der Cyclisierungen in CH_3CN

Das aus einer nach Exper. 5. (Teil I, S. 63) mit 177,4 mg 6 in CH_3CN durchgeführten Reaktion erhaltene rohe 7 (nach der Kieselgel-Filtration) wurde mit präp. HPLC ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{EtOAc}$ 4:1, 17 ml/Min.) gereinigt, wobei alle nach GC (OV-1) 7 enthaltenden Fraktionen vereinigt und eingedampft wurden. (Dies ist ein Unterschied zu Exper. 5 (Teil I, S. 63), wo LOBAR-A verwendet und diejenigen Fraktionen gesammelt worden waren, welche nach GC (OV-1) nur 7 enthielten.) Das zurückbleibende Öl (50,3 mg, 31%) zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +64^\circ$ (c 0,396, C_6H_6) (in Exper. 5 (s. S. 63) war es $+71^\circ$). Der nach Abdampfen des C_6H_6 von der optischen Drehung-Messlösung erhaltene ölige Rückstand wurde erneut chromatographiert und zwar mit LOBAR-A ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}/\text{EtOAc}$ 4:1, 4,0 ml/Min.), diesmal aber in zwei Fraktionen aufgefangen, jede Fraktion eingedampft, im KR destilliert, das ölige Destillat gewogen (17 und 16 mg, Einwaage B), auf 10,00 ml mit C_6H_6 verdünnt und die optische Drehung der Lösung gemessen: Fraktion 1, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +73^\circ$, $c = 0,167$; Fraktion 2, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +52^\circ$, $c = 0,156$. Fraktion 1 war nach GC (OV-1) konstitutionell reines 7 (op = 73% (S)), während Fraktion 2 nach GC (OV-1) neben 7 noch 2% Edukt 6 enthielt (op = 52% (S)). Die durch erneute HPLC von 6 befreite Fraktion 2 wurde im KR destilliert, gewogen (13,4 mg, Einwaage B), auf 10,00 ml mit C_6H_6 verdünnt: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +54^\circ$, $c = 0,134$, (op = 54% (S)).

2.2. Optisch aktives 7

2.2.1. Isoliertes Cyclisierungsprodukt 7

Eine Lösung von 225 mg optisch aktivem 7 aus einer Untersuchung (analog zu Exper. 5., Teil I, S. 63) ($[\alpha]_D^{25} = + 65^\circ$, $c = 0,895$ in C_6H_6 , $op = 65\%$ (S)) in 1,0 ml CH_2Cl_2 wurde mit LOBAR-A ($n\text{-}C_6H_{14}/EtOAc$ 4:1, 4,0 ml/Min.) chromatographiert und das gesamte Eluat in vier Fraktionen von nahezu gleichen Flächen unter der Detektorkurve aufgefangen. Jede Fraktion von 7 wurde eingeeengt, der ölige Rückstand am Hochvakuum getrocknet und ohne Destillation gewogen (zwischen 40 und 65 mg, Einwaage C), auf 2,00 ml mit C_6H_6 verdünnt und die optische Drehung der Lösung gemessen:

Nummer der Fraktion	$[\alpha]_D^{25}$ -Wert	Konzentration in C_6H_6 (g/100 ml)	op -Wert (S)
1	$+ 68^\circ$	0,925	68%
2	$+ 65^\circ$	0,975	65%
3	$+ 63^\circ$	0,925	63%
4	$+ 54^\circ$	0,920	54%

2.2.2. Aus reinem rac.-7 und (S)-7 hergestellte Probe von 7

Eine Lösung von 70,0 mg racemischem 7 ($[\alpha]_D^{25} = + 0,0^\circ$, $c = 0,900$, C_6H_6) und 130,3 mg enantiomerenreinem (S)-7 ($[\alpha]_D^{25} = + 100,0^\circ$, $c = 0,920$, C_6H_6) in 20,0 ml C_6H_6 zeigte $[\alpha]_D^{25} = + 65,1^\circ$ ($c = 1,002$ in C_6H_6). Das nach Abdampfen des C_6H_6 erhaltene Öl wurde in 1,0 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, wie in Exper. 2.2.1. mit LOBAR-A chromatographiert und in zehn Fraktionen mit nahezu gleichen Flächen unter der Detektorkurve aufgefangen. Jede Fraktion wurde eingeeengt, im KR destilliert, ein quantitatives (zwischen 0,328 mg und 0,464 mg, Einwaage D) UV-Spektrum in EtOH

gemessen: Alle Maxima waren bei 243 nm mit ϵ -Werten zwischen 11500 und 11800 (nach [20]: UV (EtOH): 243, ϵ = 12400; wir haben auch für reinstes 7 nie einen ϵ -Wert höher als 11800 gefunden) und das viskose Öl gewogen (zwischen 14,7 und 21,6 mg, Einwaage B). Jede Fraktion wurde auf 2,00 ml mit C_6H_6 verdünnt und die optische Drehung der Lösung gemessen: Nummer der Fraktion, $[\alpha]_D^{25}$ -Wert, Konzentration in C_6H_6 (g/100 ml), op-Wert (S):
1, + 84,2°, c = 0,735, 84%; 2, + 77,5°, c = 0,950, 78%; 3, + 69,6°, c = 0,950, 70%; 4, + 66,5°, c = 1,010, 67%; 5, + 63,5°, c = 1,005, 64%; 6, + 61,5°, c = 1,075, 62%; 7, + 59,8°, c = 1,035, 60%; 8, + 58,8°, c = 0,915, 59%; 9, + 56,4°, c = 1,080, 56%; 10, + 51,3°, c = 1,040, 51%.

2.2.3. ee-Wert der Fraktionen 1 und 10 aus Exper. 2.2.2. mit NMR

Nach erneuter KRD der Rückstände vom Eindampfen der Fraktionen 1 und 10 wurde die unveränderte konstitutionelle Reinheit von 7 in diesen Destillaten mittels IR- und 1H -NMR bestätigt. Die ee-Werte von 7 in diesen beiden Proben wurden 1H -NMR-spektroskopisch unter Zusatz eines 8-fachen bzw. 3-fachen Überschusses von $Eu(dcm)_3$ gemessen, wobei das Signal für das olefinische H-Atom (H-C(5)) verwendet wurde. Unter diesen Umständen waren diese Signale der beiden Enantiomeren genügend voneinander getrennt, um separate Integrale zu erhalten (das intensivere Signal wurde (selbstverständlich) dem (S)-Enantiomeren zugeordnet). 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): Fraktion 1 (12 mg, 90 mg $Eu(dcm)_3$) 12,43 (R) und 12,23 (S) ppm, Integral R/S = 1,0:11,9, ee = 84% (S); Fraktion 10 (19 mg, 60 mg $Eu(dcm)_3$) 10,06 (R) und 9,90 (S) ppm, Integral R/S = 1,0:3,3, ee = 54% (S).

2.2.4. ee-Werte der Fraktionen 2, 5 und 9 aus Exper. 2.2.2. mit GC

Die Zuverlässigkeit des GC (CS)-Systems wurde zuerst mit racemischem (rac)-7 bei verschiedenen Oventemperaturen geprüft. Die Retentionszeiten der beiden Enantiomeren betrugen ca. 113 und 115 Min. bei 120°, 91 und 92 Min. bei 125°, 74 und 75 Min. bei 130°, 60 und 61 Mi. bei 135°. Obwohl die beiden Enantiomeren nicht vollständig getrennt werden konnten (keine Basislinientrennung), liess sich das 50 : 50 Verhältnis der Peakflächen jeweils feststellen. Die ee-Werte der Fraktionen 2, 5 und 9 aus Exper. 2.2.2. wurden bei allen vier der oben erwähnten Oventemperaturen bestimmt; sie erwiesen sich als unabhängig von der Oventemperatur ($\pm 1\%$ Abweichung). Im Folgenden sind die ee-Werte (%) der verschiedenen Fraktionen und dahinter in Klammern (Fraktion, Oventemperatur (°), Retentionszeiten der beiden Enantiomeren (Min.), Peakflächen der beiden Enantiomeren (%)) angegeben: 80% (2, 120°, 113,1 (R) und 114,7 Min. (S), 9,8 (R) und 90,2% (S)); 68% (5, 135°, 62,8 (R) und 63,6 Min. (S), 16,1 (R) und 83,9% (S)); 60% (9, 125°, 91,2 (R) und 92,4 Min. (S), 20,0 (R) und 80,0% (S)).

2.3. Racemisches 7

Wie in Exper. 2.2.1. wurde 225 mg racemisches (rac)-7 mit LOBAR-A chromatographiert und in vier Fraktionen aufgetrennt. Jede Fraktion wurde eingengt und der erhaltene Festkörper am Hochvakuum getrocknet, gewogen (53 - 63 mg, Einwaage C) und auf 2,00 ml mit C₆H₆ verdünnt. Die $[\alpha]_D^{25}$ -Werte in allen vier Lösungen mit c = 0,900 - 0,905 g/100 ml in C₆H₆ waren 0,0 ($\pm 0,5$)°.

2.4. Optisch reines 7

Wie in Exper. 2.2.1. wurde 201 mg optisch reines (S)-7 ($[\alpha]_D^{25} = +100,0^\circ$, $c = 0,920$ in C_6H_6) mit LOBAR-A chromatographiert und in vier Fraktionen aufgetrennt. Jede Fraktion wurde eingengt, im KR destilliert, das Öl (44 -55 mg, Einwaage A) gewogen und auf 2,00 ml mit C_6H_6 verdünnt. Die $[\alpha]_D^{25}$ -Werte in allen vier Lösung mit $c = 0,935 - 1,180$ g/100 ml in C_6H_6 waren $+99,5 (\pm 0,5)^\circ$.

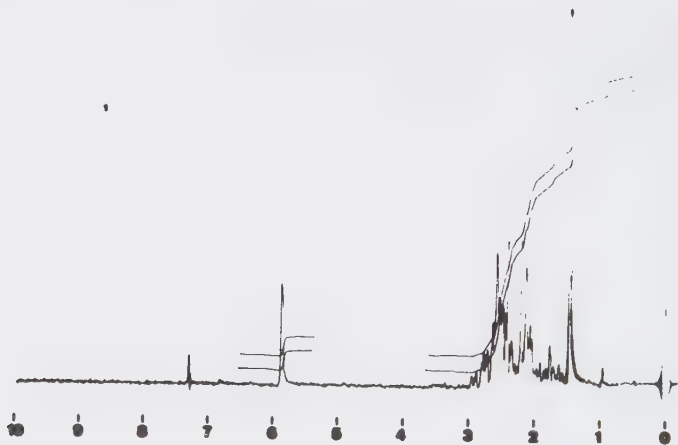
3. Abhängigkeit der spezifischen optischen Drehung von der Konzentration

Neun eingewogene Mengen von optisch reinem (S)-7 ($[\alpha]_D^{25} = +100,0^\circ$, $c = 0,920$, C_6H_6) wurden mit C_6H_6 auf das jeweils angegebene Volumen verdünnt und die optischen Drehungen der Lösungen gemessen: Nummer der Lösung, Gewicht der Probe, ml C_6H_6 -Lösung, $[\alpha]_D^{25}$ -Wert, Konzentration in C_6H_6 in g/100 ml: 1, 16,0 mg, 20,00 ml, $+100^\circ$, $c = 0,080$; 2, 16,8 mg, 10,00 ml, $+100^\circ$, $c = 0,168$; 3, 9,9 mg, 2,00 ml, $+100^\circ$, $c = 0,495$; 4, 23,1 mg, 2,00 ml, $+100^\circ$, $c = 1,155$; 5, 41,0 mg, 2,00 ml, $+100^\circ$, $c = 2,050$; 6, 59,6 mg, 2,00 ml, $+101^\circ$, $c = 2,980$; 7, 196,9 mg, 2,00 ml, $+103^\circ$, $c = 9,845$; 8, 413,9 mg, 2,00 ml, $+106^\circ$, $c = 20,695$; 9, 761,6 mg, 2,00 ml, $+109^\circ$, $c = 38,080$.

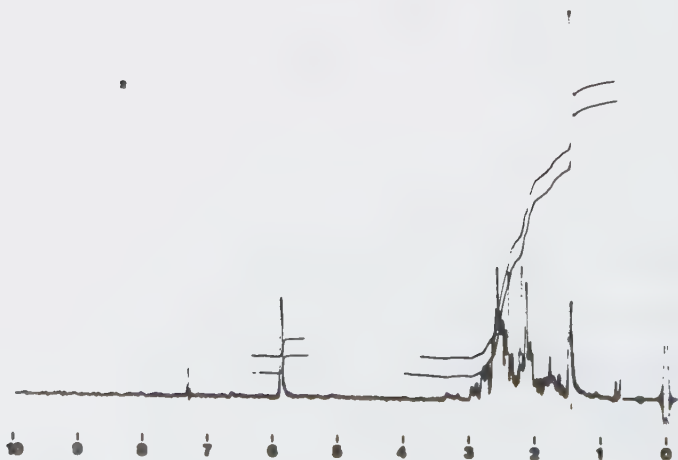
4. Abhängigkeit der ^1H -NMR-Spektren von der Konzentration

4.1. ^1H -NMR-Spektren von rac-7 und (S)-7 in einer 0,2 M CDCl_3 -Lösung

a) rac-7

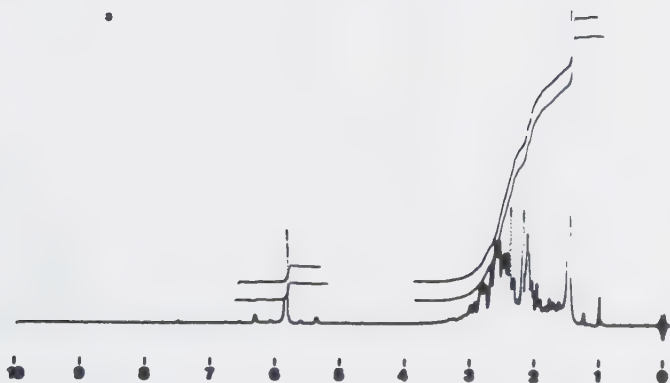


b) (S)-7

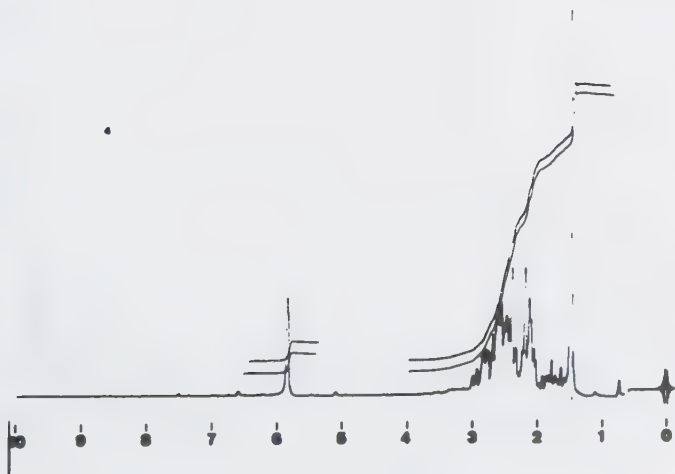


4.2. ^1H -NMR-Spektren von rac-7 und (S)-7 in einer 2,1 M CDCl_3 -Lösung

a) rac-7

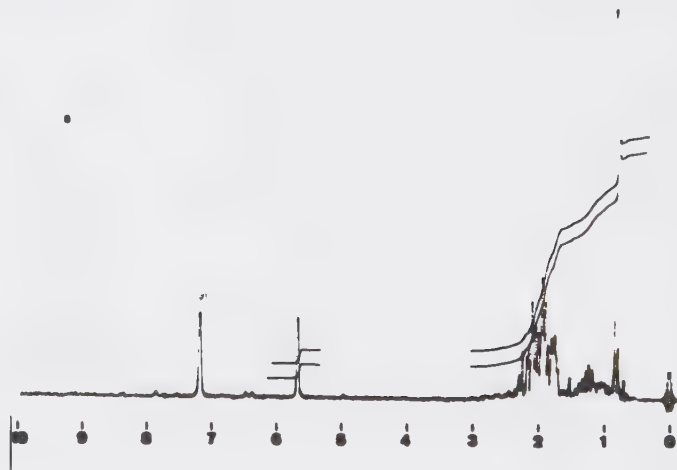


b) (S)-7

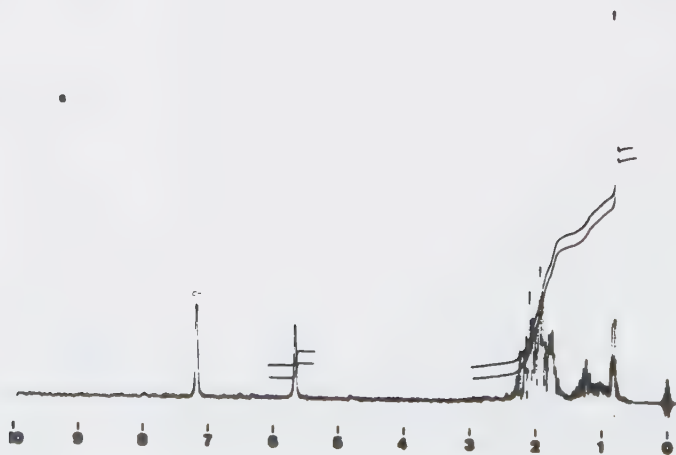


4.3. ^1H -NMR-Spektren von rac-7 und (S)-7 in einer 0,2 M C_6D_6 -Lösung

a) rac-7

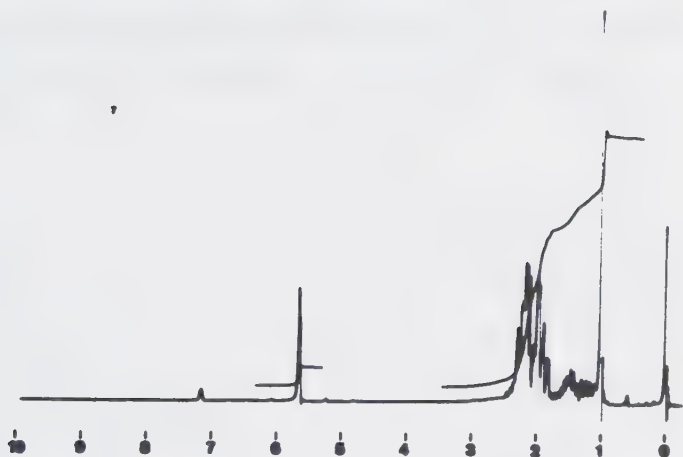


b) (S)-7

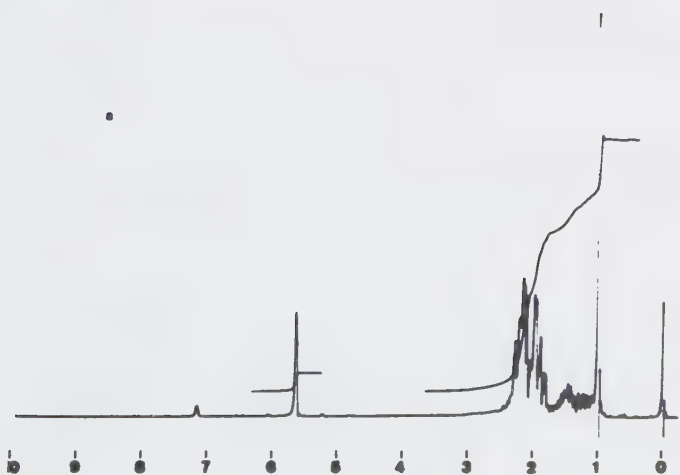


4.4. ^1H -NMR-Spektren von rac-7 und (S)-7 in einer 2,1 M C_6D_6 -Lösung

a) rac-7



b) (S)-7

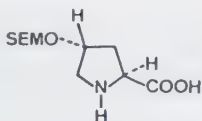


5. FT-IR-Spektren von rac-7 und (S)-7

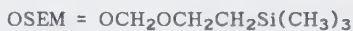
Es wurden FT-IR-Absorptionsspektren von rac-7 und (S)-7 bei einer Konzentration von 0,06 M in n-Hexan aufgenommen. Beide Spektren waren identisch. Das zusätzlich gemessene Differential-Spektrum zeigte eine Gerade.

F: ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN RESULTATE

- 1) Eine neue, in apolaren Lösungsmitteln lösliche Aminosäure **34** (genannt SEMP) wurde aus trans-4-Hydroxyprolin hergestellt.

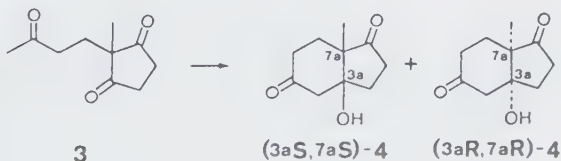


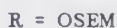
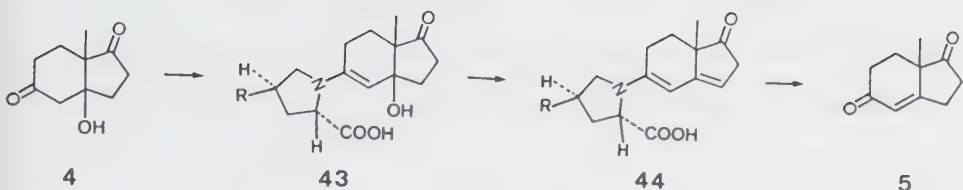
34
SEMP



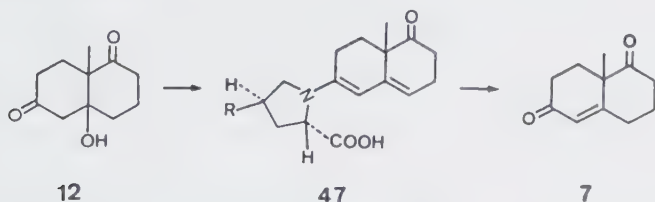
- 2) SEMP ist ein inverser Micellenbildner. Aprotische Lösungsmittel werden von ihr in ein homogen viskoses Gel verwandelt.

- 3) Die Enantiodifferenzierungsfähigkeit (eda-Wert) von SEMP bei der Reaktion von **3** zu **4** ist mit derjenigen von Prolin vergleichbar (90%).

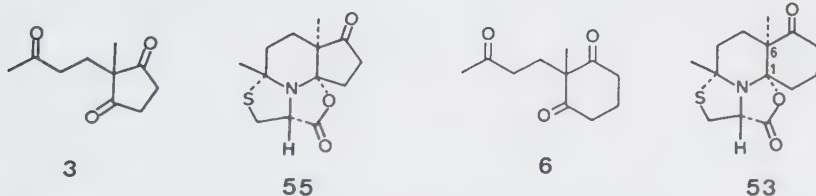




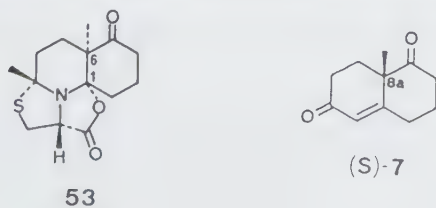
7) Bei der Reaktion von 12 zu 7 in Gegenwart von SEMP tritt nur das Zwischenprodukt 47 auf.



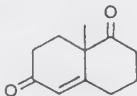
8) Die Triketone 3 und 6 ergeben mit (R)-Cystein die tetracyclischen Produkte 53 resp. 55.



9) Die Konstitution und relative Konfiguration von 53 wurde mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Demnach ist die absolute Konfiguration an C(6) von 53 derjenigen von C(8a) in (S)-7 entgegengesetzt.



10) Am Beispiel des Diketons **7** wurde gezeigt, dass bei achiraler Chromatographie nicht-racemischer Enantiomerengemische Enantiomerenanreicherungen erzielt werden können.



7

11) Achirale Chromatographie ist somit keine sichere Methode zur Reinigung von Produkten aus enantiodifferenzierenden Prozessen, wenn der Enantiomerenüberschuss (ee-Wert) eines gereinigten Teils dieses Produktes als Mass für die Enantiodifferenzierung (eda-Wert) des Prozesses betrachtet wird.

12) Der beschriebene Effekt gehört zu den Effekten, wo eine Enantiomeren-differenzierung ausschliesslich durch einen schon existierenden Enantiomerenüberschuss induziert wird. (Wir nennen diese Effekte kurz: "EE-Effekte".)

G: LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Schreiber, Dtsch. Apoth.-Ztg. 108, 675 (1968).
- [2] G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980).
- [3] J. D. Morrison, 'Asymmetric Synthesis', Vol. 1, Academic Press, 1983.
- [4] V. Schurig, Angew. Chem. 96, 733 (1984).
- [5] Y. Izumi & A. Tai, 'Stereo-differentiating Reactions', Kodansha Tokio & Academic Press, New York, 1977, S. 70, 212.
- [6] H. B. Kagan & J. C. Fiaud, Top. Stereochem. 10, 175 (1978).
- [7] W. Oppolzer, Angew. Chem. 96, 874 (1984).
- [8] A. Fischli, Chimia 30, 4 (1976).
- [9] S. Hanessian & G. Rancourt, Pure Appl. Chem. 49, 1201 (1977); S. Hanessian, 'Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach', Pergamon Press, Oxford, 1983.
- [10] G. W. Whitesides & C. H. Wong, Aldrichimica Acta 16, 27 (1983).
- [11] C. J. Sih & C. S. Chen, Angew. Chem. 96, 556 (1984).
- [12] J. D. Morrison, 'Asymmetric Synthesis', Vol. 2, Academic Press, 1983.
- [13] D. Valentine, Jr. & J. W. Scott, Synthesis 1978, 329.

- [14] J. D. Morrison & H. S. Mosher, 'Asymmetric Organic Reactions', Prentice-Hall, 1971.
- [15] Z. G. Hajos & D. R. Parrish, J. Org. Chem. 39, 1615 (1974).
- [16] H. Brunner, Angew. Chem. 95, 921 (1983).
- [17] I. V. Torgov et al, Tetrahedron Lett. 1963, 1553; 1964, 171 & 1966, 3585.
- [18] H. Kosmol, K. Kieslich, R. Vössig, H.-J. Koch, K. Petzold & H. Gibian, Justus Liebigs Ann. Chem. 701, 199 (1967).
- [19] U. Eder, G. Sauer & R. Wiechert, Angew. Chem. 83, 492 (1971).
- [20] J. Gutzwiller, P. Buchschacher & A. Fürst, Synthesis 1977, 167.
- [21] N. Cohen, Acc. Chem. Res. 9, 412 (1976).
- [22] S. Danishefsky & P. Cain, J. Am. Chem. Soc. 98, 4975 (1976).
- [23] P. Buchschacher, J. M. Cassal, A. Fürst & W. Meier, Helv. Chim. Acta 60, 2747 (1977).
- [24] K. Nagasawa, H. Takahashi, K. Hiroi & S. Yamada, Yakugaku Zasshi 95, 33 (1975).
- [25] Z. G. Hajos & D. R. Parrish, Org. Synth. 63, 26 (1984).
- [26] I. Shimizu, Y. Naito & Tsuji, Tetrahedron Lett. 1980, 487.
- [27] Z. G. Hajos & D. R. Parrish, J. Org. Chem. 39, 1612 (1974).
- [28] Z. G. Hajos, 'Carbon-Carbon Bond Formation', Ed. R. L. Augustine, Marcel Dekker, New York, 1979, Vol 1, S. 42.
- [29] T. A. Spencer, H. S. Neel, T. W. Flechtner & R. A. Zayle, Tetrahedron Lett. 1965, 3889 (1965).
- [30] H. O. House, 'Modern Synthetic Reactions', Ed. R. Breslow, The Benjamin/Cummings, California, 2. Auf., 1972, S. 652.
- [31] R. Hobi, Dissertation ETH Nr. 6030, 1977.

- [32] L. G. Damm, Dissertation ETH Nr. 6390, 1979.
- [33] A. Kümin, Dissertation ETH Nr. 6509, 1979.
- [34] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi & C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **61**, 3108 (1978).
- [35] D. Seebach & E. Hungerbühler, 'Modern Synthetic Methods', Ed. R. Scheffold, Verlag Salle & Sauerländer, Frankfurt/M, 1980, S. 107.
- [36] D. E. Bergbreiter & M. Newcomb, 'Asymmetric Synthesis', Vol. 2, Ed. J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1983, S. 272.
- [37] C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem & C. Pascard, *Tetrahedron* **40**, 1031 (1984).
- [38] M. E. Jung, *Tetrahedron* **32**, 3 (1976).
- [39] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz & R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963).
- [40] J. S. Marchese, Dissertation University of Maryland, College Park, 1964.
- [41] M. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5400 (1959).
- [42] A. G. Cook, *Enamins: Synthesis, Structure and Reactions*, Marcel Dekker, New York, 1969.
- [43] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **38**, 1975 (1982).
- [44] R. A. Micheli et al, *J. Org. Chem.* **40**, 675 (1975).
- [45] U. Eder, *Steroid Biochem.* **11**, 55 (1979).
- [46] J. W. Scott, P. Buchschacher, L. Labler, W. Meier & A. Fürst, *Helv. Chim. Acta* **57**, 1217 (1974).
- [47] N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish & Saucy, *J. Org. Chem.* **40**, 681 (1976).

- [48] S. Bernasconi, M. Ferrari, P. Gariboldi, G. Jommi & M. Sisti, J. Chem. Soc., Perkin 1 1981, 1994 & 2394.
- [49] A. B. Smith III & R. Mewshaw, J. Org. Chem. 49, 3685 (1984).
- [50] R. A. J. Jones, 'Physical and Mechanistic Organic Chemistry', Cambridge University Press, Cambridge, 2nd Ed., 1984, S. 254; T. H. Lowry & K. Schueller Richardson, 'Mechanism and Theory in Organic Chemistry', Harper & Row, New York, 1976, S. 432.
- [51] M. Cocivera & A. Effio, J. Am. Chem. Soc. 98, 7371 (1976).
- [52] E. Grunwald and M. Cocivera, Discuss. Faraday Soc., 1965, 105.
- [53] W. P. Jencks, Chem. Rev. 72, 705 (1972).
- [54] H. Diebler & R. N. F. Thorneley, J. Am. Chem. Soc. 95, 896 (1973).
- [55] H. D. Jakubke & H. Jeschkeit, 'Aminosäuren, Peptide, Protein', Verlag Chemie, 1982, S. 37.
- [56] J. H. Fuhrhof, 'Bio-organische Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982, S. 174.
- [57] B. Lindman & H. Wennerström, Top. Current Chem. 87, 3 (1980).
- [58] J. H. Fendler, Acc. Chem. Res. 9, 153 (1976).
- [59] H. F. Eicke, Top. Current Chem. 87, 86 (1980).
- [60] T. Kunitake & S. Shinkai, Adv. Phy. Org. Chem. 17, 435 (1980).
- [61] W. Sakami & G. Toennies, J. Biol. Chem. 144, 203 (1942).
- [62] B. H. Lipshutz & J. J. Pegram, Tetrahedron Lett. 1980, 3343.
- [63] A. J. Parker, Chem. Rev. 69, 1 (1969); D. Martin, A. Weise & H. J. Niclas, Angew. Chem. 79, 340 (1967); H. Normant, ibid., 79, 1078 (1967); C. Reichhardt, 'Lösungsmittel-Effekt in der organischen Chemie', Verlag Chemie, 1973, S. 15.

- [64] M. J. Kamlet & R. W. Taft, *J. Org. Chem.* 47, 1734 & 4971 (1982);
L. K. Dyllal & J. E. Kemp, *Spectrochim. Acta* 22, 467 (1966).
- [65] M. L. Bender, R. J. Bergeron & M. Komiyama, 'The Bioorganic Chemistry of Enzymatic Catalysis', John Wiley & Sons, 1984, S. 216.
- [66] H. E. Ferran Jr., D. A. Drake & T. A. Spencer, *J. Org. Chem.* 40, 2017 (1975).
- [67] U. K. Pandit, H. R. Reus & K. De Jonge, *Rec. Trav. Chim.* 89, 929 (1970).
- [68] A. H. Cook & I. Heilbron, 'The Chemistry of Penicillin', Ed. H. T. Clarke, J. R. Johnson & R. Robinson Princeton University Press, N. J., 1949, S. 921; M. P. Schubert, *J. Biol. Chem.* 114, 341 (1936); S. Ratner & H. T. Clarke, *J. Amer. Chem. Soc.* 59, 200 (1937); G. E. Woodward & E. F. Schroeder, *J. Amer. Chem. Soc.* 59, 1690 (1937); R. Riemschneider & G. A. Hojer, *Z. Naturforschg.* 17 b, 765 (1962).
- [69] W. Grassmann & E. Wünsch, *Chem. Ber.* 91, 462 (1958).
- [70] D. Ben-Ishai & A. Berger, *J. Org. Chem.* 17, 1564 (1952).
- [71] B. H. Lipshutz & J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3343.
- [72] V. Prelog & W. Acklin, *Helv. Chim. Acta* 39, 748 (1956).
- [73] W. Sakami & G. Toennis, *J. Biol. Chem.* 144, 203 (1942).
- [74] R. L. M. Synge, *Biochem. J.* 33, 1924 (1939).
- [75] R. Benn & H. Günther, *Angew. Chem.* 95, 381 (1983).
- [76] T. A. Spencer, H. S. Neel, D. C. Ward & K. L. Williamson, *J. Org. Chem.* 31, 434 (1966).
- [77] N. J. Leonard & J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.* 28, 3021 (1963).
- [78] S. [5]; Y. Izumi, *Angew. Chem.* 83, 956 (1971).

- [79] S. [14] S. 4.
- [80] H. B. Kagan, 'Organische Stereochemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, S. 89; B. Testa, 'Principles of Organic Stereochemistry', Marcel Dekker Inc., New York, 1979, S. 162.
- [81] A. Horeau & J. P. Guetté, Tetrahedron 30, 1923 (1974).
- [82] S. [6] S. 201.
- [83] A. Mannschreck, A. Eiglsperger & G. Stühler, Chem. Ber. 115, 1568 (1982).
- [84] V. Schurig, Kontakte (Darmstadt) 1985, 54.
- [85] J. Jacques, A. Collet & S. H. Wilen, 'Enantiomers, Racemates, and Resolutions', John Wiley & Sons, New York, 1981, S. 413.
- [86] K. C. Cundy & P. A. Crooks, J. Chromatogr. 281, 17 (1983).
- [87] R. Charles & E. Gil-Av, J. Chromatogr. 298, 516 (1984).
- [88] S. [15] und German Offenlegungsschrift (DOS) 2102623, priority Jan. 21, 1970; s. [19] und German Offenlegungsschrift (DOS) 2014757, priority March 20, 1970; s. auch [20] und [24].
- [89] P. Buchschacher & A. Fürst, Org. Synth. 63, 37 (1984).
- [90] S. [72].
- [91] A. Horeau, Tetrahedron Lett. 1969, 3121.
- [92] I. Benecke & W. A. König, Angew. Chem. 94, 709 (1982).
- [93] M. I. Kabachnik, T. A. Mastryukova, E. I. Fedin, M. S. Vaisberg, L. L. Morozov, P. V. Petrovsky & A. E. Shipov, Tetrahedron 32, 1719 (1976); Russ. Chem. Rev. 47, 821 (1978).
- [94] W. H. Pirkle & D. J. Hoover, Top. Stereochem. 13, 316 (1982).

- [95] H. Wynberg & B. Feringa, *Tetrahedron* **32**, 2831 (1976); V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **65**, 402 (1982); J. H. Merrifield, G. Y. Lin, W. A. Kiel & J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 5811 (1983).
- [96] J. Reuben, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2232 (1980).
- [97] T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Gutzwiller & M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 1871 (1969); M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1882; *ibid.* **1978**, 326.
- [98] M. T. Cung, M. Marraud & J. Neel, *Biopolymers* **15**, 2081 (1976); *J. Chim. Phys.* **74**, 129 (1977).
- [99] D. P. Craig & D. P. Mellor, *Top. Current Chem.* **63**, 1 (1976).
- [100] W. Thiemann, *Naturwissenschaften* **69**, 123 (1982).
- [101] S. auch [85] S. 217.
- [102] H. Kwart & D. P. Hostet, *J. Org. Chem.* **32**, 1867 (1967); D. L. Garin, D. J. Cooke Greco & L. Kelley, *J. Org. Chem.* **42**, 1249 (1977); S. auch [85] S. 162.
- [103] E. Schumacher, Vortrag vor der "Chemischen Gesellschaft Zürich" an der Universität Zürich am 12. Juni 1985; B. Schmidhalter, Dissertation, Universität Bern, 1984.
- [104] E. Fogassy, F. Faigl & M. Acs, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3093; *Tetrahedron* **41**, 2841 (1985).
- [105] T. Leigh, *Chem. Ind. (London)* **1970**, 1016.
- [106] K. Matsuura, S. Inoue & T. Tsuruta, *Makromolec. Chem.* **85**, 284 (1965); *Biopolymers* **5**, 313 (1967); *J. Polymer Sci. Part C* **23**, 721 (1968); N. E. Blair & W. A. Bonner, *Origins of Life* **10**, 255 (1980).

- [107] N. E. Blair, F. M. Dirbas & W. A. Bonner, *Tetrahedron* **37**, 27 (1981).
- [108] W. C. Herndon & S. P. Vincenti, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6174 (1983).
- [109] L. Kelvin, 'Baltimore Lectures', Appendix H, S. 439 (1904).
- [110] W. Walden, C. Zimmermann, A. Kolbe & H. Pracejus, *Tetrahedron* **33**, 419 (1977).
- [111] D. Seebach & V. Prelog, *Angew. Chem.* **94**, 696 (1982).
- [112] K. Mislow, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86**, 595 (1977); F. A. L. Anet, S. S. Miura, J. Siegel & K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 1419 (1983).
- [113] S. [4].
- [114] W. H. Pirkle & J. Finn, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1983, Vol. 1, S. 87.
- [115] G. R. Sullivan, *Top. Stereochem.* **10**, 287 (1978).

Lebenslauf

Am 6. Oktober 1946 wurde ich, Wen-Liang Tsai, in Kaohsiung, Taiwan geboren. Nach Absolvierung der Volksschule in Kaohsiung besuchte ich im Sept. 1959 die Provincial Kaohsiung High School, die ich im Juli 1965 mit der Abitur abschloss.

Mein Chemie-Studium in Taiwan verlief wie folgt: Sept. 1966 - Juli 1970, Tamkang University in Taipei, Bachelor of Science; Sept. 1970 - Juni 1972, National Tsing Hua University in Sinchu, Master of Science mit Hauptfach Anorganische Chemie.

Nach Erfüllung meiner Militärdienstpflicht kam ich im März 1974 in die Bundesrepublik Deutschland: SS 1974 - WS 1974/75, Internationales Studienzentrum in Heidelberg, Deutsch-Sprachkursus; SS 1975, Universität Dortmund, Chemie-Studium; Okt. 1975 - April 1978, Technische Hochschule Darmstadt, Abschluss als Dipl.-Ing. chem. mit Hauptfach Anorganische Chemie; Mai 1978 - Juli 1980, Technische Hochschule Darmstadt, Wissenschaftlicher Mitarbeiter.

Im Oktober 1980 immatrikulierte ich mich an der philosophischen Fakultät II der Universität Zürich und begann unter der Leitung von Prof. Dr. A. S. Dreiding die vorliegende Doktorarbeit. Hier besuchte ich Vorlesungen bei folgenden Dozenten und Lehrbeauftragten: K. Bernauer, A. S. Dreiding, C. H. Eugster, H. Heimgartner, M. Hesse, L. Hoesch, M. Karpf, W. von Philipsborn, P. Rüedi, A. Vasella, M. Viscontini und W. -D. Woggon.

